## ADENOSINE A3 ANTAGONIST

Publication number: JP11158073 (A)

Publication date: 1999-06-15

Inventor(s): SUGJURA YOSHIHIRO: MIWATARI SELJI: KIMURA HIROYUKI: KANZAKI NAOYUKI

Applicant(s): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD +

Classification:

- international: A61K31/00; A61K31/505; A61K31/53; A61K31/535; A61P11/00; A61P11/06; A61P17/00; A61P17/04; A61P17/06; A61P29/00; A61P9/00; A61P9/10;

C07D251/18; C07D251/50; C07D251/70; C07D403/04; A61K31/80; A61K31/505; A61K31/53; A61K31/535; A61P11/88; A61P17/88; A61P29/00; A61P9/88; C87D251/88; C87D483/88; (IPC1-7); A61K31/00; A61K31/505; A61K31/53;

A61K31/535; C07D251/18; C07D251/50; C07D251/70; C07D403/64

- Eurogean: Application number: JF19980270755 19980925

Priority number(s): JP19980270755 19980925; JP19970262525 19970926

Abstract of JP 11158973 (A)

administrated.

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject antagonist which shows excellent adenosine A3 antagonistic activity or the like and is useful as a prophylactic and therapeutic agent for ishemic diseases such as cerebral infarction and myocardial infarction by including a specific monocyclic nitrogen-containing heterocyclic compound thereto. SOLUTION: The objective antagonist is obtained by including a 5-8 membered monocyclic nitrogencontaining heterocyclic compound, preferably a 6 membered ring compound (e.g. pyrimidne, triazine or the like), which is substituted with a (substituted) amino group preferably a group of the formula (R<1> and R<2> are each H, a (substituted) hydroxy, a (substituted) amino or the like[]. possesses 1-3 substituents preferably selected from oxo, thioxo, a halogen, a (substituted) hydroxy, a (substituted) thiol, a (substituted) amino or the like and contains only two or three nitrogen atoms as the ring constructive heteroatom. The content of the compound is 0.1-100 wt.% by weight of the whole preparation in this antagonist. When used orally to an adult, the daily dosage of 10-300 mg is preferably

Data supplied from the espacenet database - Worldwide

## (19) [[本国特許庁 (JP) (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出議公開番号

特開平11-158073

(43)公開日 平成11年(1999)6月15日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	織別紅号	FI
A 6 1 K 31/535		A 6 1 K 31/535
31/00	609	31/00 6 0 9 F
	6 1 1	611C
	6 1 7	617E
		617D
		審査請求 未請求 請求項の数13 OL (全 30 頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	物廠平10-270755	(71) 治職人 000002534
		武田英丛工業株式会社
(22)出顧日	平成10年(1998) 9月25日	大阪府大阪市中央区道修町四丁 目1 著 1 号
		(72) 発明音 杉檎 義弘
(31) 優先権主張番号	持續平9-262525	奈良原奈良市錦鉾西町 2 掛10 B - 505
(32)優先日	平 9 (1997) 9 月26日	(72)発明者 見渡 減雨
(33) 優先權主張国	日本 (JP)	兵庫県川辺郡署名川町松尾台2丁目1番地
		6 (K205)
		(72) 発明者 木村 宏之
		大阪府堺市大福中町1丁2署20号808
		(72) 発明者 神崎 直之
		大阪府表本市大正町2番15-203
		(74)代理人 倉職士 朝日奈 忠夫 (外1名)

## (54) [発明の名称] アデノシンA 3 拮抗剤

## (57) 【要約】

【誤避】優れたアデノシンA3拮抗剤を提供する。 [解析手段] 直換されていてもよいアミノ基で面換され ており、かつ環構成へテロ原子として需素原子2個また は3間のみを含有する5ないし8日の休興式食物素複素 環化合物を含有してなるアデノシンA3種抗剤。

[特許報託の範囲]

【請求項1】置線されていてもよいアミノ基で関係され でおり、かつ環構成へ7中原子として登業原子2階また ほう個の外を含有する5ないし8何の集環式含窒素模業 環化合物を含有してなるアデノシンA3棒柱例

「請か・通々) 海環式会産業施工程が置換されていてもよいアミノ連以外にオキソ業、チオキソ基、ハロテン原 デ、置換されていてもよいにドロキシ基、電焼されてい でもよいテナール基、温焼されていてもよいテミノ生。 環境されていてもよい後化水帯等あよび環境されていて もよい環際無基から運営する1をいし、細の監偽基を有 していてもよい単現式会産業海素限である請求項1 記載 の知

【請求項3】置険されていてもよいアミノ基が式 【化1】

「式中、良いおよびにはそれで大田一または異なって、 本業等子、置機されていてもよいとドロギン基、関機さ れていてもよいアミノ基。 置機されていてもよい度化水 業務または富模されていてもよい度水 業務または富模されていてもよいを実際基を示し、R2 とおいな可いには合うと同様する常業原子と井に関機等 から(個し、R1およびドクル・ディル 方が環境されてい てもよいとでしまい会選素機等環基を形成していてもよ いく何し、R1およびドクル・ディル 方が環境されてい てもよいドロキン基まな経歴検れていてもよいスト ノ塩の場合、他方は水素原子または置換れていてもよ いプルキル煤を示す。) 1 で表わざれる場である請求項 1 記載の利

【請求項4】IU およびH2のいずれか一方が水素原子で ある請求項3記載の剤。

【請求項5】R1およびR3がそれぞれ同一または開なっ て、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)のハロゲン原 子、のアミノ基またはOC、、アルコキン基で高機され でいてもよいで、ュアルキル基、(4) 3ハロゲン原 了、②アミノ基、③C1-aアルキル基または④C1-aアル コキシ基で置換されていてもよいCa-aシクロアルキル 基、(5) のハロゲン原子、のアミノ基、のCi-sアル キル基またはのに、アルコキシ基で置換されていても よいじ, ロアラルキル基または(6)のハログン原子。 のアミノ基、のC」。アルキル基またはのC」。アルコキ シ 茎で置換されていてもよい C ... アリール 基を示し (頂し、F1およびF2のいずれか一方がアミノ基の場 合、他方は水素原子またはC 。アルキル基を示 す。)、R1およびR2は互いに結合して隣接する等素原 了と共にのハロダン原子、Oアミノ基、OCusアルキ ル基またはQC 。アルコキシ基で置換されていてもよ いりまたは6日の複素原基を形成していてもよい請求項 3記憶の剤。

「翻車項61 R: あまがRFがルギョの一方が水本原子であり、他方が(1) 水素原子、(2) アミノ素、(3) のハロゲン原子、のアミノ産または30 C。。 アルカル主要で置換されていてもまいに。アルキル基まではは30 C。。 アルカン基と選び運動されていてもよいに。。 フルロアン場では3、00 C。。 アルキル基または30 C。。 アルカンギン基で運動されていてもよいで、。 アアルキル基または30 C。。 アルキル基または40 C。。 アルキル基または40 C。。 アルコギン基で電換されていてもよいで、。 アアルキル基または50 C。。 アルコギン基で電換されていてもよいで、。 アルキル基または50 C。。 アルコギン基で電換されていてもよいC。。 アルカン基で電換されていてもよいC。。 アルカン基で電換されていてもよいC。。 アルカン基で電換されていてもよいC。。 アルカンスをアルカスをでは30 C。 アルカンスをアルカスをアルカスをアルカンスをアルカスをアルカンスを

【請求項7】 幕環式含窒素複素環化合物が6層の年環式 含窒素複素環化合物である請求項1記載の前。

[清末照8]太

[化2]

上式中、R<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>もよびR<sup>1</sup>のうち少なくとも一つがそ れぞれ同一または異なって式

[4:3]

(武中、B\*\* およびB\*\* 伝されぞれ同、遠たは異なって、(1)本点原子、(2)アミノ基、(3)のハロゲン原 ア、(2)下まノ基または図6・2アルコキン基で置換されていてもよいC1、アルキル基まだは毎年。アルコキン基で置換されていてもよいC2、アルースを表していてもないC2、アルコキン基で置換されていてもないC1・2アルコキン基で置換されていてもないC1・2アルコキン基で置換されていてもないC1・2アアルキル基まだは⑥(6)のハロゲン原子、のアミノ基、ので「・2アルコキン基で置換されていてもよいC6・4アリール基を示して明し、B\*\* およびB\*\* であったアールコキン基で置換されていてもよいC6・4アリール基を示して明し、B\*\* およびB\*\* であったアーカがアミノ基の場合、能力を収集がよるたちに、アアルコキン基でである。

す、) BF およびRT はほかい結合して関係する等素 原子と共にのハワゲン原子、のアミノ赤、ゆく、アル キル系立たは⊕く、マルコキン素で高級されていても よいうなたはの貴の被素類なを形成していてもよい。) で演される基金示し、その他がそれでは同一また(2分本 って、(1) 水場原子、(2) ハロゲン原子、(3) の (二) アルル素とは毎06.65 アリール素子で高級され ていてもよいヒドロキン基。(4) C。 (4) アリール基ま ではよ(5) 万または64両の複字機器を示し、代は写素原 予またはメザン基を示す。」で表される化合物またはそ の場を保存してなる結束的(変数の例)。

【請求項9】Xが製業原子を示し、R°、R°およびR° がそれぞれ間一立たは異なって式

[ (Ea ]

(式中、R1 \* 約よびR2 \* は構作項8配載と同意機を示 ま)で奏される基を示す請求項8配載の利。 【請求項101 Xが等機度子を示り、R2、R45よびR つの。行れか2つがそれぞれ同一または異なって武 【作51

(式中、 $R^{j}$  および $R^{j}$  は濡水項8組載と同意調を示す)で要される茶を示し、その他が(1)ハロゲン原子。(2) $QC_{1}$  デルキル基または $QC_{2}$  。。 $\mathbb{Z}$  アリール都で置機されていてもよいとドロキシ基または(3) $C_{2-4}$  アリール基を示す前途消費を割載の利。

【請求項1 1 】 X がメチン基を示し、R<sup>9</sup>が(1)式 【化6】

(式中、料・およびR\*)は請求明名前報と同意業を示 す)で表される窓。(2)ハロゲン原子、(3) ΦC 」。でルキル基またはΦC。」。アリール基で置換されて いてもよいとトロキシ基または(4) Cc−14 アリール基 を示し、料されば降りのいずれか一方が式 「作り」

(式中、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は唐泉県8紀戦と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(1)式 1化81

(式中、RビおよびRビは結束項名配裁と障産機を示す)で表される味、(2) ハロケン様で、(3) ΦC (。アルキル基本大量のC。。アリール基で置換されていてもよいとドロネン基金大は(4) C (17) リール基を示す請求項名記載の網、

【請志項12】式

[49]

「或中、書き後(1) ハロゲン原子。(2) 〇〇<sub>1年</sub>アルキル基とがは愛で。一プリール基で置接されていても よいとドロギン素金な様(3) 〇元<sub>14</sub>アリール基をデ し、目は(1) 〇ハロゲン原子。©アミノ基、⑩〇<sub>1年</sub> アルキル基まなは@〇、二アルフォン基で置換されてい てもよいて<sub>たっま</sub>アラルキル基まな様(2) 採品膜で置換 さ次なで、コアルキル基までは、おり記述

#### [[210]

(式中、比「および比がはおいない。 す)で表される化合物またはその塩を含有してなる請求 項1記載の剤。

【請求項13】脳または心保護剤で添る請求項1記載の 剤。

## 【発明の詳細な説明】

## [0001]

【発野の属る名技術分野】 実際閉点級九なデザノシンA 3柱航作用な左套有し、該アデノシンA 3柱航作用な差であり、該アデノシンA 3柱航作用に基づく様々の映像「四人女」、野神震、心筋映象などの原血性疾患など)の下防・治療用・何人な「医さんしん経済を対した」として着用ならないとと異の知識大合金素複楽 環境と音響を存出してるる例など影響をあ

## [0002]

【従来の核南】アデノシンは東奥な生体構成成分の一つ として、創版内外で種々の生理機能の発現・維持・四部 に重要な働きをしている。例とは、脈続能即制、血管拡 頭、心機能低下、籽血管収縮、血小物液型に置、インシ ュリン分泌即制、リンプ解凝膜預告およびレニン 遊解抑 期等ほとんどの綴器および組織において多様な生理作用 を教す。これらの作用は、生体内組織の組制表面に広く 分布しているアデノシン受害体(A1, A2a, A2b)を介して 発現している[ジェー ダブリュー ダリー ジャーナル オブ メディシーテル ケミストリー、 25巻、197日、 (19 82年) (J. M. Daly, J. Med. Chem., 25, 197 (198-3)、エム ウィリアムス、アニュアル レポーツ イン メディシナル ケミストリー、22巻、1頁(1987年)(M. W. Il Lans. Anna. Rep. Med. Chem. 22, 1 (1987)). エー ジュー ブリッジス、アニュアルレポーツ イン メ ディシナル ケミストリー、23巻、41頁(1988年)(A. J. Bridges, Annu. Rep. Med. Chem., 23, 41 (198) 8) ) 」アデノシンとその受容体の相互作用の異常によ る牛理作用が原因となる疾患は、一般的に物経内分泌 系、心脈管系および胃腸管系に超こる、この時、アデノ シンとその受容体の相互作用を観書するアデノシン拮抗 羽を狙いることは、これらの疾患の治療および予防に有 用であると考えられる[エム ウィリアムス、ファーマコ ロジー バイオケミストリー アンド ビヘイビアー、29 卷, 43 恒 (1988年) (M. Williams, Pharm, Blochem, &; Behavior, 29, 433 (1988))], 近年、新たなアデノ シン 世界体サブタイプとしてA3世容体のクローニング が報告された[キュー ワイ ゾウ、ブロシーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシーズ オブ ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ、89

物, 7432頁 (1992年) (D. Y. Zhou, Proc. Natl. Aca. d. Sci. U.S. 4 89, 7402(1992)), シーエーサルバ トーレ、プロシーディングス オブ ザ ナショナルアカ デミー オブ サイエンシーズ オブ サ スナイテッド ス テイツ オブ アメリカ、90.5。10365頁(1993年)(で、 A. Salvalore, Proc. Vatt. Acad. Sci. U.S.A. 90, 10 365 (19月) ) )。この43 受容ははアデニル酸シクラー ゼを間寄り、ホスホリバーゼのを活性化する。また炎 症、降圧および肥満維胞の脱弾粒等の生理作用を表し、 中枢神経系での作用も報告されている[ジェー リンデ ン、トレンズ イン ファーマコロジカル サイエンシー ズ、15巻、238頁 (1994年) (J. Linden, Trends Pharu acol. Sci., 15, 298 (1994)), Vz- U- ハノン, プリティッシュ ジャーテル オブ ファーマコロジー、1 15等, 945頁 (1905年) (J. P. Bannon, Br. J. Pharma col., 115, 945 (1995)), ジェー アール フォザー ド、ヨーロビアン ジャーナル オブ ファーマコロジ 一、第298卷, 293頁(1996年)(J. R. Fozord, Eur. J. Pharmacol., 298, 293 (1995)) , ケー エー ジェイ コブソン、EERSレクーズ、3%器、57頁(1993年)(K. A. Jacobson, FERSLett., 336, 57 (1993) ]. 【00031 方、アデノシンA3受容体情報能関し ては以下の化合物等が減出されている。 [R111]

## 1) 10 95/11681 に記載のキサンチン紙機体

RI- アルキル、アルケニル、シクロアルキルなど RI- 関後されていてもよいアリールなど RI- 関係されていてもよいアリールなど

 J. Wed. Chem., 39, 2980 (1996)
 に記載の1,4-ジヒドロビリジン 課題体 (MRS, 1191)

5) Drug Dov. Ros., 38, 289 (1996) に記載のトリアゾロナフチリジン 誘導体 (L-249813)

## [0004]

【発明が解決しようとする課題】上記のとおり生体内に おいてアデノシンはA3変響体を介し、種々の生理作用 を示すが、アデノシンはA3変等体の相互作用の異常に よって超こると考えられる決患(例えば、心理能あるい に脳違血等)の治療薬および「街森として作用効果、持 森性、安全性などの点でより清見のいくアデノシンA3 変容体は説明(何よは、脳および心気影響など)の問発 が望まれている。

## [0005]

「瀬理を解決するための手段」本発制者らは、種々鏡電 研究を行った結果、(1) 「環傷成ペテロ原子として競 素実質了名間またはう個のみを含有する含塑素複素環」で 表される基本情格(例えば、ビリミジン環、トリアジン 概念ど)および(2) 該基本情格に少なくとも一つの 電海をおていてもよいアミノ基 (体生)くは、一つの  J. Ned. Chem., 39, 2293 (1996)
 に記載のフラボノイト誘導体 (MRS 1967)

 J. Wed. Chec., 39, 4142 (1996)
 に記載のトリアゾロキナゾリン 誘導体 (MRS 1220)

6) Drug Dev. Res., 38, 289 (1996) に記載のチアゾロビリミジン 終事体(4.-268805)

置機基で関機されていてもよいアミノ基、さらに好まし くは、フェニルアミノ基)」が置換しているところに化 学構造上の特徴を持つ化合物。即ち、置換されていても よいアミノ基で置摘されており、かつ環構成へテロ原子 として受素原子2個またほ3個のみを含有する5ないし 8月の単環式台電素複素環化合物」が、その化学構造上 の特徴に基づいて、子思外にも優れたアデノシンA3措 抗作用などを有することを初めて見出し、これらの化合 物がその優れたアデノシン A 3 拮抗作用に基づき、席曲 時における細胞死の抑制分団、抑造細胞の消費が抑制化 財、アデニル酸シクラーゼの活件化作用および極れた抗 続性、安全性を示すことから、これらの薬理作用に基づ いてこれらの化合物を含有してなる剤が膨梗塞、脳室 中、心範梗塞 陳心症、炎症性疾炎、アレルキー性疾炎 などの予防、治療剤として用いられることを見出し、本 発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、(1)

置慮されていてもよいアミノ左で電線されてかり、かつ 環構変へテロ原子として吹素原子と側または3個のみを を有する5をいしる局の環境が必要素度素原化合物(化 台物11とする)を参析してなるアデノシシスも抽な 利。(2)単環式含管素核素環分関係されていてもよい アミノ基原外にオキソ基。カオキソ基。ハロデン原子、 変換されていてもよいにドロキシ基。海域されていても よいチオール基。置換されていてもよいアミノ基、配換 されていてもよい規化水素基おが医療されていてもよい を表でしてもよい規化水素基おが医療されていてもよい を表でしてもよい規化水素基おが医療されていてもよい を表でしてもよい現化水素とおが医療されていてもよい のである。 別点(3)置換されていてもよいアミノ基が式

[Æ12]

【大中、ド およびに/はそれぞわ同 または異なって、水素原子、置焼きれていてもよいもドロキと基。置焼きれていてりまた。要換されていてもよい機体等ままたは胃焼されていてもよい機体等ままたは胃焼されていてもよい液体があった。 場合、他がは水素原子または胃焼されていてもよいアンミノ基の場合、他がは水素原子または胃焼されていてもよいアンミノ基の場合、他がは水素原子または胃焼されていてもよいアルキルを開きを示す。)、ドレビにはよいな食物を増水環塞を形成していてもよい。で表わざれる裏である商配は、1)に表わないが生かしたが水素原子である商配(1)を見むなびにのいずれか一方が水素原子である前配(2)を開かされる裏である商配

「のののも」とのかられてリールをかった。
「日ののも」との大きな、「日のでは、「日のでは、「日のでは、「日の大きな、「日のでは、「日の大きな。」で、「日の大きな、「日のでは、

す。)、R:およびR:は点いに結合して隣後する遠楽原子と共体のハロゲン原子、のアミノ基、②C 147ルキン基で高級されていてもよい等または③C 1。アルコキン基で高級されていてもよい前記(3)記載の常、(6) R:および12つの可はか、方が未添か子であり、他方が(1)水業原子、(11)アミノ基。(11)のハロゲン原子、②アミノ基または③C 2。アルコキン基で高級されていてもよいて、2プルコキン場で高速されていてもよいに、2プルコキン場で

(ix) ②ハロゲン原子、②アミノ基、②の)。アオキル 株またはΦ0°、アルコキシ基で衝換されていてもよい C<sub>2</sub>、シタロアルキル基(ハ) ②ハロゲン原子・②アミ ノ茎、③C<sub>1・1</sub>アルキル基または⑥C<sub>1・2</sub>アルコキシ基で 簡優さなていてもよいし、。マアラルキル基または (ix) シハコゲン原子。②アミッド、② ので、下ルトル基また は⑥C<sub>1・2</sub>アルコキシ基で循頻されていてもよいい。」」 アリール基を来す前能(3) 電数の削、(7) 単環状含 速素複素構化冷粉が160の単環状含置素指半環化合物で ある一部に(1) 定機の削、(8) 式

【化13】

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>およびFさのうち少なくとも一つがそれぞれ阿一または異なって式

[化14]

(式中 取じおよび化学はそれぞれ間 速たは窓をっ て。(i) 水素原子、(ii) アミノ基、(iii) のハロゲン原 子、ゆアミノ基または〇〇-ニアルコキシ基で置換され ていてもよいC、、アルキル基、(Ir) のハロゲン原 了、@アミノ基、@C:,アルキル基または@C1。アル コキシ基で置換されていてもよいじ。。シクロアルキル 基、(v) Oハロゲン原子、Oアミノ基、GOLaアルキ ル基または個で、セアルコキシ基で面換されていてもよ いC: 。アラルキル基または (vi) ①ハロゲン原子、② アミノ塩、OOC、、アルキル塩またはOOC、。アルコキシ 茎で置換されていてもよいじ。 アリール基を示し(但 b、R およびR onずれか 方がアミノ茎の場合、 他方位水素原子またはじょ。アルキル基を示す。)、 B: およびB\*'は互いに結合して隣接する登瀑原子と共 にODハロゲン原子、②アミノ格、②Ci、アルキル基ま たは®C、。アルコキシ基で記憶されていてもよいうま たけっ員の複素爆基を形成していてもよい。) で表され る基を示し、その他がそれぞれ同一または異なって、 (i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、(iii) ΦC<sub>1-8</sub> アルキル基または®C。」:アリール基で置換されていて もよいヒドロキシ基、(iv) Oc. スアリール選まだは (x) 5または6員の複素環蓋を示し、Xは窒素取了ま たはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩 を含有してなる前記(1)記載の剤。

【0007】(9) Xが職業属了を示し、R\*。1計およ

びRIがそれぞれ同一または異なって式

(式中、F1\*およびF1\*被前記(8)記載と概念機を示す)で売される基金示す前記(8)記載の朝。(10) 水が幸郷原子を示し、F1\* F1\*およびF1\*のいずれか2 つがそれぞれ同一または舞なって式

【化16】

「大中、臣「およが印"は前記(8)記載と何意義を示 す)で表される記を示し、その他が(i)ハロゲン展 す。「3) 中心にっているとなったプリール 基地関係を広ていてもよいと Fロキン基または(iii) C<sub>5-11</sub>アリール 基を示す前記(8)記載の列。(11) Xがメチン乗を示し、下7万(1)式

[#17]

- (s) E11

(式中、担・およびRF は前点(8) 記載と同意議を示 す)で表される基、(ii) ハロナン原子、(iii) ΦC <sub>1-8</sub>アルキル基またはのC<sub>6-16</sub>アリール基で置換されて いてもよいしドロキシ基または (iv) C<sub>6-16</sub>アザール基 を示し、ほどおよびRoのいずれが一方が式 【化18】

R<sup>1\*</sup>

FHIT

(式中、R) およびR\* は前記(8)記載と同意義を示 す)で表される基を示し、他方が(i)式

[[] 19]

(式中、R<sup>17</sup>およびR<sup>27</sup>は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基。(11)パロゲン原子、(111) ΦC

(アルキル基またはのC<sub>3</sub> アリール基で置換されていてもよいヒドロキン基または (iv) C<sub>3,11</sub> アリール基を示す前記 (8) 記載の印。

[0008] (12) 式

14.201

「式中、私"ほ(i) ハロゲン原子、(ii) のびってか、 よル薬はたはのだ。。。アリール率で耐焼されていてもよ いと下ロネン基まかは(iii) で。。。アリール来を示 し、代柱(i)のハロゲン原子、のでとノ端、の合っ。 アルキル基または金の、、アカンボン海、の合っ。 でもよいで、・・アラルキル基または(i) 推ぶ指で置 機をれたら、。アルホル基または(i) 推ぶ指で置 性211

(或中、E ! および R \* は 論記 ( 8 ) 記載と 同意義を示す) で表される 化合物はたはその場を 存有してなる 解記 ( 1 ) 記載の利、および ( 1 3 ) 語または心保護剤である 前記 ( 1 ) 記載の創むとに関する。

【0009】さらに化合物[I] またはその塩が構造中 に不斉疑素を含有する場合。光学活性体およびラモミ体 の何れも本発明の範囲に含まれ、化合物 | 1 | またはそ の塩は水和物、無水和物のどちらであってもよい。上記 化合物[1]は「避嫌されていてもよいアミノ基で避換 されており、かつ環構成へ至口原子として窒素原子2個 または3個のみを含有する5ないし8日の単環式合資素 複素環化合物 を示す、該「置換されていてもよいアミ ノ基で置換されており、かつ環構成へテロ原了として壁 素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単 環式含暖素機素環 とは 環構成へテロ原子として壁栗 原子2個または3個のみを含育する5ないし8回の単環 式会協志物表場」の環上の置線可能な位置に1個以上。 好ましくは1をいし3個の「實験されていてもよいアミ ノ基」を有しており、さらに該「固額されていてもよい アミノ基」の他に、現しの潜跡可能が位置は潜域基を1 個以上、好ましくは1ないし2個有していてもよい単環 式含等素複素環を意味する。

【0010】 「環構成ペテロ原子として超素原子2選ま たは3個のみを含有するうないし8員の卓線式を改素複 素原化合物」としては、うまたは6号原化合物が好きし く、なかでも6号原化合物が好ましい。具体的なは、例

えば、(1) ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリ デジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール爆な どの環構成ペテロ原子として窒素原子2個または3個の みを含在するりないし8間(研まりくほうまたは6扇) さらに好ましくは6番)の単環式芳香族含電素複素環化 合物(なかでもピリミジンまたほトリアジン環などが好 ましい)、または(2)ジヒドロビラジン、テトラヒド ロビラジン、ジヒドロビリミジン、テトラヒドロビリミ ジン、ジヒドロビリダジン、テトラヒドロビリダジン、 ジヒドロトリアジン、テトラヒドロトリアジン、ベキサ ヒドロトリアジン、イミダゾリン、ビラゾリン、ビベラ ジン、ヘキサヒドロビリミジン、ヘキサヒドロビリダジ 1 イミダイリジン、ピラゾリジン環在どの環構成へチ 口原子として等素原子2個または3個のみを含有する5 ない!. 8員の巣環式非芳香族会帶素資素環などがあげら れる。「網構成ペテロ原子として窒素原子2個または3 個のみを含有するうないし8費の単環式含窒素複素環化 合物」としては、5ないし8回(好ましくは5または6 間、さらに好ましくは6日)の単環式芳香族含窒素複素 環化合物などが好ましく、特にビリミジンまたはトリア ジン環などが好ましい。

100111上記化合物 | 1 | 中「置換されていてもよいアミノ基」としては、具体的には、

[ft22]



「式中、T(1およびT)2はそれぞれ同一または異なって、 水素原で、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換さ れていてもよいアミノ基、巡损されていてもよい炭化水 素基また付置機されていてもよい梅菜環点を示し、取1 とRFは互いに結合して隣接する豪素原子と共に関機基 を有していてもよい含窒素複素環準を形成していてもよ い(但し、RiおよびR2のいずれか一方が覆換されてい でもよいとドロキシ基または置換されていてもよいアミ ノ基の場合、他方は水器原子または置機されていてもよ いアルキル基を示す。)」で表わされる基などがあげら れる。RIおよびRIで表わされる「置換されていてもよ いヒドロキシ基」の「置腕基」としては、例えば、低級 アルキル基 (何えば、メチル、エチル、ロープロビル、 iーブロビル、iーブチル、nープチル、seeーブチ ル、teltーブリル、ローペンリル、ローヘキシルなどの C .4アルキル場など)、アリール基(例えば。フェニ ル、2ーピフェニル、3ーピフェニル、4ーピフェニ ル、1 ナフチル、2 ナプチル、1 アントリル、2 ーアントリル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリ ル、3 フェナントリル、4 フェナントリルまたは9 フェナントリルなどのCarroでリール基など、好まし

くはフェニル基)、ホルミル基金をは低級アルキルーカルボニル基(例とは、アモチル、プロビオニルなどのC 」。アルキルーカルボニル基立ど)があげられるが、無 器様のとドロキルを対かます。

【0012】R:さよびR:で表わされる「管極されていてもよいアミノ基」の「置拠医」としては、四文は、

(a) 低級アルキル 様 (倒えば、メチル、エチル、n プロビル、1ープロビル、1ープチル、nープチル。se cープチル、tertープチル、ローペンチル、コーペキシ ルなどのCirアルキル基など)、(h)低級アルケニル 基(何えば、ビニル、アリル、1 - プロペニル、1 - ブ テニル、2-プテニル、3-プテニルなどのCo...アル ケニル 都会ど)、(c) 低級アルモニル源 (例えば、ア ロバルギル、エチニル、3ープチニル、1-ヘキシニル などのCo.sアルキニル等など)、(d) 低級シクロアル キル薫(例えば、シクロプロピル、シクロブチル シク ロペンチル、シクロヘキシルなどのCalsシクロアルギ ル基など)、(c) ホルミル基、(f) 低級アルキル カ ルボニル盤(例えば、アセナル、プロビオニルなどのC 1.aアルキルーカルボニル基心ど)、(x) カルボキシル 基、(h) 低級アルコキシ カルボニル萃(何とは、メ トキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカ ルボニル、プトキシカルボニルなどのCiaアルコキシ ーカルボニル 整交ど)、(i) カルバモイル 巻、(j) モ ノー値器アルキルーカルバモイル基(例えば メチルカ ルバモイル、エチルカルバモイルをどのモノーCこ。ア ルキルーカルバモイル基など)。(1)ジー低級アルキ ルーカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、 ジエチルカルバモイルなどのジ・Cisアルキルカルバ モイル基など)、(1) アリ・ルーカルバモイル基(例 えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルな どのCn-noアリールーカルバモイルなど)、(m)スポー 示基。(n) 低級アルキルスルホニル基 (何えば、メチ ルスルホニル、エチルスルホニルなどのC..。アルキル スルホニル基合ど)、(o) アリール準 (例えば、フェ ニル、ナフチルなどのCc、(アリール基など)、(p) チ オカルバモイル基、(4)モノ 低級アルキル チオカ ルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチ ルチオカルバモイルなどのモノ じょっアルギル チオ カルバモイル基など)、(r)ジー仮設プルキルーテオ カルバモイル基(例えば、ジメチルデオカルバモイル、 ジエチルチオカルバモイルなどのジ C1 デルキル チオカルバモイル基など)、(s) アリールーチオカル バモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフ チルチオカルバモイルなどのじ。 アリール チオカル バモイルなど)、(ま) アラルキル基(例えば、ペンジ ル、フェネチル、3 フェニルプロビル、ゼ フェニル プロビルなどのC---。アラルキル基など)、(u) 低級 アルコキシ カルドニル 低級アルキル基 (例えば、メ チルカルボニルメチル、エナルカルボニルメチルをどの C 。アルコキシーカルボニルーC:。アルキル基在ビ) または(い)カルボキシルー低級アルキル基(例えば、 カルボキンルメチル、カルボキンルエチルなどのカルボ キシリーじ: アルキル基など) などがあげられる。 【0013】R!およびR\*で表わされる「欝掻されてい てもよいアミノ基」の「アミノ基」は上紀の置換基など を1ないL2脚存していてもよい。R!およびR:で表わ される「置換されていてもよいアミノ基」のうち、好ま しくは無難拗のアミノ基金どがあげられる。RPおよび ロ\*で表わされる「深橋されていてもよい炭化水素基」 の「唐化水楽鳌」としては、例えば、炭化水素化合物か ら水素原子を1個取り除いた器を示し、その例として は、例とは、アルキル薬、アルケニル薬、アルキニル 基 シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基など の顔状または環状操化水素基があげられる。このうち、 炭素繰りないし16個の鎖状(直鎖状あるいは分枝状) または環状炭化水素基などが好ましく、具体的には、 a) アルキル 様 [ 好ましくは、低級アルキル 様 ( 例 こ ば、パチル、エチル、ロープロピル、キープロピル、モ ・フチル、ローブチル、sec - プチル、tert - ブチル、 n ペンチル、n ヘキシルなどのC :- アルキル基な b) アルケニル基 | 好ましくは、低級アルケニル基 (四) えば、ビニル、アリル、1ープロペニル、1ープテニ

ル 2-プテニル、3-プテニルなどのC。ョアルケニ

c) アルキニル基 | 好ましくは、低級アルキニル基 (例 えば、プロパルギル、エイニル、3ープチニル、1ーヘ キシニルなどのCo。アルキニル基など) J、

【0014】 d) シクロアルキルは「好ましくは、低級」 シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブ チル、シクロペンチル、1ないし3個の低級アルコキシ 基(例えば、メトキシなどのCtoc アルコキン基など) などを有していてもよいベンゼン環と総合していてもよ いシクロヘキシルなどのC...。シクロアルキル集) 1. e) アリール茎(例えば、フェニル、2-ピフェニル、 3 ピフェニル、4 ピフェニル、1 サフチル、2 ナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェ

ナンドリル、2 フェナントリル、3 フェナントリ

ル、1ーフェナンキリルまたは9ーフェナントリルなど のCe 12アリール基など、好ましくはフェニル基)、 f) アラルキル 毎 し好ましくは、低級アラルキル基 (例 えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル。エー ナフザルメチル。2ーナフチルメチル、3、2ージフェ ユルスチル、1 フェニルプロピル、2 フェニルプロ ピル、3 = アメニルプロピル、4 = フェニルプチル、5 フェニルペンチルなどのCynaアラルキル基など、さ

らに好ましくはペンジル基) ] などがあげられる。 上記のR およびR で表わされる「置換されていてもよ い炭化水素基1の1炭化水素基1として好ましくは、低 級アルモル基、低級シクロアルモル基、但級アラルキル 総およびアリール基などがあげられる。

【0015】R: およびR3で表わされる「懺頭されてい てもよい能化水素装しの 冒線基 としては 例えば (1) ハロゲン原学 (例えば フッ装 郷業 児素、3 ウ素など)。(ii) 低級アルキレンジオキシ盐(例え ば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC。。 アルキレンジオキシ基など)、(ili) エトロ藍。() vi シアノ基。(v) ハロゲン化されていてもよい低級で ルキル基、(vi)ハロゲン化されていてもよい低級アル ケニル基、(vil) ハロゲン化されていてもよい低級ア ルキニル糕、(viii) 低級シクロアルキル基(例えば、 シクロプロゼル、シクロブチル、シクロペンチル、シク ロヘキシルなどのじょっこクロアルキル萃など)。(1) x) 面積されていても tい低級アルコキシ基。(x) ハロ ゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(xi) セ ドロキシ藍、(xii) アミノ基、(xiii) モノ… 直級ア ルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミ ノ、ロープロピルアミノ、トープロビルアミノ、ブチル アミノなどのモノーC .... アルキルアミノ基など) ... (x iv) ジ 低級アルギルアミノ華 (例えば、ジメチルアミ ノ、ジエチルアミノ、シブロヒルアミノ、ジブチルアミ ノたどのジーCiaアルキルアミノ基など+、(gv) 5 ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、チオモ ルボリア、ヒベラジン・1ーイル、ビベリンフ、ヒロリ ジン 1 イルなど)、(xvi) 低級アルキル カルボ ニル基(例えば、デセチル、プロピオニルなどのじこ。 アルキルーカルボニル基など)、(xvii)カルボキシル 基、(vvifi) 低級アルコキシーカルボニル基(例え 超、メトキシカルボエル、エトキシカルボエル、プロボ キシカルボニル、プトキシカルボニルなどのじ、アル コキシーカルボニル基など)、(xix)カルバモイル 基、(xx)モノー低級アルキルーカルバモイル基(例え ば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモ ノーC-...アルキルーカルバモイル基など)、(xxi)ジ 一低級アルキルーカルバモイル基(例えば、ジメチルカ ルハモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ Cireア ルキルカルバモイル基会ど)、(axii) アリールーカル バモイル 墓(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチル カルバモイルなどのC。ロアリールーカルバモイルな ど)、(xxii1)スルホ基、(xxiv)低級アルキルスル ホニル葉 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニ ルなどのCi...アルキルスルホニル基など)、(xxv)ア リール基工例えば、フェニル、ナフザルなどのじにはア リール基など)、(xxvi) アリールオキシ基(例えば、 フェノキシ、ナフチルオキシなどのCx.12アリールオギ シ基など)。(xxvii)アラルキルオキシ蓋(例えば、 ベンジルオキンなどのじ、。アラルキルオキン基金 ど)、(xxviii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル 基。(vvx)モノ 低級アルキル チオカルバモイル基

主属えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバ モイルなどのモノーに、。アルキルーサオカルバモイル 然など)、(xxxi) ジー低級アルキルーチオカルバモイ ル娄(例えは、ジメチルキオカルバモイル、ジエチルチ オカルバモイルなどのジーC、。アルキルーチオカルバ モイル基など) (Assii) アリールーチオカルバモイ ル基(翔えば、ブェニルチオカルバモイル、ナフチルチ オカルバモイルなどのCo-14 アリールーチオカルバモイ ルなど)、(xxxIII)アラルキル基(例えば、ペンン ル、フェネチル、1 フェニルプロピル、2 フェニル プロゼルなどのCo. 16 アラルキル基など)、(xxxiv) 近級アルコキシーカルボニルー重級アルキル 毎(例え 程、スチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチル などのC...sアルコキシーカルボニルーC1...sアルキル基 など)または(xxxx)カルボキシル 低級アルキル基 「例えば カルボキシルメチル、カルボキシルエチルな どのカルボキシルーC、。アルキル基など)などがあげ Aれる、EUおよびEZで表わされる「置換されていても よい炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、i) ハロゲン原子(例えば、フッ紫、塩素、臭素、ヨウ素な ど)。(ii) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル 私「なかでも無蓄拗の低級アルキル基(例えば、メチ ル、エチル、ロ プロピル、1 プロピル、1 ブチ ル、ロープチル、seeープチル、tertープチル、ローベ シナル、ローヘキシルなどの()。アルキル基など)が 好ましい)、(iii) 置換されていてもよい低級アルコ キシ草(なかでも無置後の低級アルコキシ草(何えば、 メトキシ、エドキン、カープロポキン、モープロポキ シ、n プトキシ、1 ブトキシ、sec プトキシ、ter t プトキシなどのC、。アルコキシ基など)が好まし い) よたは(iv) アミノ基などがあげられる。

【0016】上記R!およびR\*で表される「巡機基を有 していてもよい炭化水蒸蒸」の「蹴燐基」として表され る「ハロゲン化されていてもよい低級アルギル基」とし ては、例えば、1次いし3個のハロゲン原子(例えば、 フッ素、塩素、奥素、ヨウ素など)を有していてもよい 低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、1) プロピ ル、iープロビル、iープチル、nープチル、sccーブ チル、tert ブチル、n ベンチル、n ヘキシルなど のじ、まプルキル基など)などがあげられ、具体例とし ては、メチル、グロロメチル、ジフルオロメチル。トリ クロロメチル トリフルオロメチル、エチル、2 プロ モエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロビ ル、3、3、3-1-リフルオロプロピル、キープロピ ル、ロ ブチル、生、4、4 トリフルオロブチル、1 ープチル、socープチル、tertープチル、nーペンチ ル、1 ペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5 トリフ ルオロペンチル、nーベキシル、6、6、6ートリフル。 オロヘキシルなどがあげられる。上記は「およびは」で表 される。直換基を有していてもよい炭化水素基」の「置

**機裁」として表される「ハロゲン化されていてもよい低** 級アルケニル基」および「ハロゲン化されていてもよい 低級アルキニル基 としては、例えば、1ないし3個の ハロゲン原子 (例えば フッ素、塩季 収素 ヨウ製作 ど) を有していてもよい低級アルケニル基 (例えば、ビ エル、アリル、1ープロペエル、1ープテエル、2ープ デニル、3 プテニル、4 ヘンテニル、5 ヘキセニ ルなどのC2+(アルケエル基など)および1ない1.3個 のハロゲン原子(例えば、マッ素、塩素、臭素、ヨウ素 など)を有していてもよい無級アルキニル基(個えば、 プロバルギル、エチニル、3ープチニル、1ーヘキシニ ルなどのColoアルキニル基など)などがあげられる。 【3017】 | 記R およびR で表される「置換報き有 していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表され る「萎遽されていてもよい低級アルコキシ基」として は、何えば、(1)ハロデン類子(例えば、フッ素、塩 素、奥素、ヨウ素など) (11)モノーまたはジー巡紛 アルキルアミノ森(例えば、メチルアミノ、ジメチルア ミノ、エチルアミノ、ジエナルアミノなどのモノーまた はジョCにってルキルアミノ恐など)、自日(低級アルコ キシ カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エ トキシカルボニルなどの(こ。アルコキシ カルボニル 基在ど)。(iv)カルバモイル基約よび(v)カルボキ シル 準むどから選ばれる顕複葉を1または2個有してい ても上い近畿アルコキシ盆(例) ほ、メトキシ エトキ シ、ロ プロボキシ、1 プロボキシ、ロ フトキシ、 1ープトギシ、secープトキシ、tertープトキシなどの C -aアルコキシ基など) などがあげられる、上記F1お よび目むで表される「置機基を有していてもよい炭化水 素基1の 満地基 として表される ハロゲン化されて いてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1 ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、原 義、ヨウ素など)を有していてもよい低級アルキルチオ 基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、ロープロピルチ オーキープロビルチオ、ローズチルチオ、モーブチルチ オ、sec-ブチルチオ、bert-フチルチオなどのCI デアル キルチオ基など) などがあげられ、具体例としては、メ チルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチル チオ、エチルチオ、ロ プロピルチオ、1 プロピルチ オ、プチルチオ、ユ、イ、イートリプルオロブテルチオ、 ペンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。上記の R およびR/で表される 置換基を有していてもよい炭 化水素差」の「炭化水素基」は上記の逆機基など1ない。 し5個(新ましくは1ないし3個、さらに好ましては1また (は2個) で置換されていてもよい。

【3018】R! およびR\*で表わされる「声楽されていてもよい級化水楽器」として軽なしくは、(1)のハロゲン原子、②アと7生またはのC。。(アルフキシ墨(例えば、メトキシ、エトキシ、ロープロボキシ、ドープコホ キシ、ローブトキシ、エーブロボキシ、800 プトキシ、ド extープトキシなど)で置換されていてもよいC.cアル キル器(例えば、メテル、エチル、ロープロビル、トー プロピル、iーブチル、nープチル、secーブチル、ter tープチル nーペンチル nーヘキシルなど) (2) のハロゲン原子。のアミノ基、OCに、アルキル 基(例とば、メチル、エチル、ローブはヒル、1ーブは ピル、i ブチル、n ブチル、sec ブチル、tert プチル、nーペンチル、nーヘキシルなど)または@C 1 g アルコキシ差 (例えば、メトキシ、エトキシ、ロー プロボキシ、1 プロボキシ、n ブトキシ、1 プト キシ、seoーブトキシ、tertーブトキンなど) で置換さ れていてもよいC:...シクロアルキル基 ( 隣えば、シク ロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペ キシルなど)、(3)のハロゲン原子、のアミノ基、の C. アルキル※ (関えば、メチル、エチル、n プロ ピル、エープロピル、エープチル、エープチル、see-ブチル、lertープチル、nーペンチル、nーへキシルな ど)または@C」。アルコキシ基(例えば、メトキシ、 エトキシ、ロープロボキシ、エープロボキシ、ロープト キン、ューフトキシ、secーブトキシ、tertーブトキシ など)で関摘されていてもよいCz-tsアラルキル基(例 えば、ペンジル、フェネチル、シフェニルメチル、1 ナフチルメチル、2 ナフチルメチル、2、2 ジフェ ニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロ ヒル、3ーフェニルプロビル 4ーフェニルプチル、5 フェニルペンチルなど、さらに好ましくはベンジル 基) また社(4)のハロゲン原子、のアミノ基、のC 〒-cアルキル基 (例えば、メチル、エチル、カープロピ ルー1 プロピル・1 プチル、n プチル、sec ブ チル、tert プチル、n ペンチル、n ヘキシルな ど) よたは@C。。アルコキシ基(例えば、メトキシ、 エトキシ、ロープロポキシ、エープロポキシ、ロープト キシ、1ープトキシ、secープトキシ、tertープトキシ など)で置換されていてもよいCs 10アリール基(例え 援、フェニル、2ービフェニル、3ービフェニル、4-ビフェニル、ドーナフチル、2ーナフチル、1ーアント リル、2 アントリル、1 フェサントリル、2 フェ サントリル、3ーフェナントリル、4ーフェナントリル または9 フェナントリルなど) などがあげられる。上 記のR1およびR2で表される「置換されていてもよい複 素環基」の「複素環基」とは、避検可能な位置に任意の 数(解決しくは1ないし5個、より好ましくは1ないし S個)の置換基を有し、置換基数が2個以上の場合には 各置機基は同一または異なっていてもよく、また。離り 合った2つの置機基は互いに結合して環を形成していて

【0019】土型のR<sup>2</sup> およびR<sup>2</sup>で表される「置換され ていてもよい検索協基」の「複索被基」としては、例え 迄。(1) 蒸業原子以外に鑑素原子、硫黄原子およい酸 求原 [から温度はた1 検または2 棒のヘジロ原子を1 個

64.41

上江上(例えば、1個かいし3個、好ましては1個ないし 3個)合む5ないし9員の芳香族複素環(好ましくほう または6員の芳香族後素環)、または(3)炭素原子以 外に管索原子、宿黄原子および粉素原子から過ばれた1 釋または2種のペテロ原学を1個以上(例えば、1個会 いしょ欄、好きしくは1個ないし3個)合む5ないし9 間の非芳香純複業環(好ましくは5または6畳の非芳香 旋複素環) などから水素原子1 脚を除いてできる熱など があげられる。前記(1)の「若番放牧素線」としてよ り具体的には、例えば、ピリジン、ヒラジン、ヒリミジ ン、ビリダジン、ビロール、イミダゾール、ビラゾー ル、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、 イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサソール 環などの炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫 **黄原了から選ばれたヘテロ原子を主傷ないしら働きむち** ないし9量(好速しくほうまたは6量)の芳香解複器環 などがあげられる。前記(2)の「非芳面族物潔環」と してより具体的には、例えば、テトラヒドロヒリジン、 ジヒドロビリジン、テトラヒドロビラジン、テトラヒド ロビリミジン、テトラヒドロビリグンン。ンヒドロビラ ン、ヒロリン、イミダゾリン、ビラゾリン、ンヒドロチ オフェッ、ジヒドロフラン、ジヒドロチアザール、ジヒ ドロイソチアゾール、オキサゾリン、ジヒドロイソオキ サゾール、ゼペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリ ミジン、ヘキサヒドロビリダジン、テトラヒトロビラ ン、モルボリン、チオモルボリン、ヒロリジン、イミダ **ゾリジン、ビラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テ** トラヒドロフラン、チアプリジシ、テトラヒドロイソチ アゾール、オキサゾリジン、テトラヒドロイソキサゾー ル理などの従業原子以外に、観響原子、酸素原子わよび 債菌媒子から層ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む うないし9員(好ましくは5または6員)の非芳馨族技 素環などがあげられる。

【0020】 L.P.のR" およびR"で表される「関係され、 ていてもよい複業環幕」の「置換基」としては、例え は、上記の形とおよび形で表される 置摘されていても よい炭化水蒸基)の「置換基」などと同様のものなどが あげられる。上記、R およびR4のいずれか一方が置接 されていてもよいヒドロキシ基または置機されていても よいアミノ基の場合の他方として扱わされる「巡撫され ていてもよいアルギル基:の「アルキル基」として好ま しく伝、例えば、直循状または分替状の低級アルキル等 (例えば、メチル、エチル、ロープロピル、 iープロピ ル、1ープチル、ロープチル、secープチル、tertープ チル、n ベンチル、n ヘキシルなどのCreアルキ ル基など)などがあげられ、減「アルキル基」の微操基 としては、上記のR およびDVで表される「電換蓋を有 していてもよい炭化水素基」の置換基と同様のものなど があげられる。上記のおとおは互いに結合して隣接す る鍵差原子と共に置機基を有していてもよい含量素拠差 環席を形成していてもよく、該「置機基を有していても よい含物素複素聚基」の「含物素複素環基」としては、 例えば、(1) 炭素原子および窒素原子からなるうない 1.9島の地間または2環式芸香集会窒素梅素環(好き) くはう量の単環式芳香液合學素複素環)または(2)炭 業原子および窒素原子以外に硫黄原子および酸素原子か ふ解ばれた1種または2種のヘデロ原子を1個以上(例 えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個)含 んでいてもよいらないし9日の非常委談会選素物素機 (好ましくは5または6員の非芳香族含業素観素環)な どの盗零原子から水素原子1個を除いてできる基などが 治げられる。前記(1)の「狩香核会等素複素環」とし、 てより思体的には、例えば、ビロール、イミダゾール、 ヒラゾール、トリアゾール、イングゾールおよびインド 一ル関などの苦香族含塑素複素関などがあげられる。前 記(2)の「非芳香族搜索城」としてより具体的には、 例えば、テトラヒドロビリジン、ジヒドロビリジン、テ トラヒドロヒラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラ ヒドロビリダジン、ピロリン、イミダゾリン、ビラゾリ ン、チアゾリン、ジヒドロイソチアゾール、オキサゾリ ン、ジヒドロイソオキサゾール、ビベリジン、ビベラジ ン、ヘキサヒドロビリミジン、ヘキサヒドロビリダジ ン、モルポリン、チオモルホリン、ピロリジン、イミダ **デリジン、ヒラブリジン、キアゾリジン、テトラヒドロ** イソホアゾール、オキサブリジン、テトラヒドロイソキ サソール環などの非芳香族含氧素複素環などがあげられ

【10031】上記「置換基を有していてもよい合窒素複 素環基」の「置換基」としては、例えば、上記のR1 お よびR2で表される「鬱嫩されていてもよい炭化水素」 基一の 置機基一などと同様のものなどがあげられる。 上記「置換基を有していてもよい含鉛素複素環基」とし て妨ましくは、Φハログン原子、Φアミノ基、ΦC:-e アルキル基(例えば、メチル、エチル、n プロピル、 キープロピル、キーブチル、nープチル、secーブチ ル、Lertーブチル、nーペンチル、nーヘキシルなど) または@ロールアルコキシ茲(例えば、メトキシ、エト キシ、ロープロボキシ、1ープロボキシ、ロープトキ シ、i ブトキシ、sec ブトキシ、tert ブトキシな ど)で面換されていてもよい5または6世の含窒素複素 環基などがあげられる。上記のR\*およびR\*として好ま しくは、(1) 水素原子、(2) アミノ基、(3) のハロゲン 原子、②アミノ基またはOCに、アルコキシ基(例え 羅、メトキシ、エトキシ、nープロポキシ、iープロボ キシ、ロ ブトキシ、i ブトキシ、sec ブトキシ、t ertープトキシなど)で遊儀されていてもよいC、、アル キル茎 (何えば、メチル、エチル、n プロビル、1 プロピル、iープチル、nープチル、secープチル、ter l フチル、n ペンチル、n へキシルなど)、 (4) のハロゲン原子、のアミノ基、OC+ュアルギル

基(例えば、メチル、エチル、ロープロビル、ユーブロ ピル、iーブチル、nープテル、ser、-ブチル、tert-プチル、nーペンチル、nーヘキシルなど)または@C L.アルコキシ菘(例/屋 メトキシ、エトキシ、n-プロボキシ、エープロボキシ、nーブトキン、エーブト キシ、serープトキシ、LertープトキシなどのCi-sアル コキン基など)で置換されていてもよい(こ。シクロア ルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シ クロペンチル、シクロヘキシルなどのロッスシクロアル キル基など)、(5)のハロゲン原子、②アミノ幕、③ C.。アルオル墨 (例えば、メチル、エチル、n-フロ ピル・i - プロビル・i - ブチル・n - ブチル・sec -プチル、tertープチル、ローペンチル、ローヘキシルな ど)また似のC...。アルコキシ基(例えば メトキシ、 エトキシ、n プロポキシ、i プロポキシ、n フト キシ、1ープトキン、xxxープトキシ lortープトキシ など)で置換されていてもよいCrisアラルキル基(例 えば、ペンジル、ファネチル、ジフィニルメチル、1 ナフチルメチル、2ーナフナルメチル、2、2ージフェ ニルエチル、1 ーフェニルプロピル、2・フェニルプロ ピル、3・フュニルプロビル、4 フェニルフチル、5 フェニルペンチルなど) または(6)のハロゲン原 で、のアミノ基、の○ ニアルウル基(例えば、メチ ル、エチル、ロープロビル、1ープロビル、1ープチ ル、ロープチル、secープチル、tertープチル、ローベ ンチル、ロ ヘキシルをど) または@C。 アルコキシ 基(例えば、メトキシ、エトキシ、ロープロボキシ、1 ープロポキシ、nープトキシ、1ープトキシ、secーブ トキシ、tert プトキシなど)で置換されていてもよい Cerryリール基(例えば、フェニル、2 ビフェニ ル、3 ビフェニル、4 ビフェニル、1 ナフチル、 2ーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、1ー フェナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナント リル、4 フェナントリルまたはり フェナントリルな ど)などがあげられる。 LairR・およびR\*としては、い ずれか一方が水器原子であるものが好ましく、R口およ び几つのいずれか 方が水素原子であり、他方が(1)水 表願子。(2)アミノ基。(3)のハロデン原子。のアミノ 基またはΦC 、。アルコキシ基(例えば、メトキシ、エ トキシ、ロープロポキシ、トープロポキシ、コープトキ シ、1ープトキシ、seeーブトキシ、tertーブトキシな ど)で置換されていてもよいで、。アルキル華(例え は、メチル、エチル、nープロビル、iープロビル、1 ープチル、ロープチル、secープチル、tertープチル n ペンチル、n ヘキシルなど)、(4) ①ハロゲン 原子、Oアミノ基、OC1。アルキル基(例えば、メチ ル、エナル、n フロビル、1 プロビル、1 ブチ ル、ロープチル、secープチル、tertープチル、ローベ ンチル。n ヘキシルなど) または像C<sub>1-6</sub>アルコキシ 基(例えば、メトキシ、エトキシ、n プロポキシ、i

ープロポキシ、ローブトキシ、エーブトキシ、secーブ トキシ、tertープトキシなど)で関境されていてもよい ○。。シクロアルキル基(例えば、シクロプロビル、シ クロブチル シクロペンチル、シクロペキシルなど)。 15) ①ハロゲン原子、②アミノ基、③C:...アルキル 基(例とば、メチル、エチル、ロープロビル、リープロ ピル、i ブチル、n ブチル、sec ブチル、tert プチル、nーペンチル、nーヘキシルなど) または@C 1 g アルコキシ差 (例えば、メトキシ、エトキシ、u ··· プロボキシ、1 プロボキシ、n ブトキシ、1 ブト キシ、secーブトキン、tertーブトキンなど) で置換さ れていてもよいCzusアラルキル基 (確えば、ベンジ ル、フェネチル、ジフェニルメチル、1 -- ナフチルメチ ル 2ーナフチルメチル、2、2ージフェニルエチル 1 フェニルプロビル、2 フェニルプロビル、3 フ ェニルプロピル 4ーフェニルブチル、ラーフェニルベ ンチルなど) または(6) Φハログン原子、②アミノ 基。〇〇、コアルキル基(例えば、メチル、エチル、ロ プロビル、iープロビル、iープチル、nープチル、 secープチル、terlープチル、ローペンチル、ローヘキ シルなど) または®C :- \*アルコキシ基(例えば、メト キシ、エトキシ、n プロボキシ、i プロボキシ、n ブトキシ、1 ブトキシ、sec ブトキシ、tert ブ トキシ☆ど)で関榜されていてもよいCs-1gアリール基 (例えば、フェニル 2ービフェニル、3ービフェニ ル、4 ピフェニル、1 ナフチル、2 ナフチル、1 ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナントリル。 2ーフェナンドリル、3ーフェザントリル、4ーフェナ ントリルまたは9 フェナントリルなど) を示す場合が 対立しい。

【0022】「環構成へテロ原子として窒素原子2個は たは3個のみを含有する5ないし8員の単環式含量素製 素環」の「置機されていてもよいアミノ基」 凹外の「置 摘集」としては、例えば、(i)オキツ基、(ii) チオキ ソ基、(iii)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭 素、ヨウ素など)、(iv)置換されていてもよいヒドロキ シ基。(v) 置換されていてもよいチオール基、(vi) 置換 されていてもよい炭化水素基および(vii)置機されてい てもよい被墨環基などがあげられる。「環構成へテロ原 子として窒素原子 2 間または3 側のみを含有する5 ない しお高の単環式合窒素視素環よの「置換されていてもよ いアミノ基」以外の「置換基」としての「置換されてい てもよいとドロキシ基」または「置換されていてもよい チオール洗:の「濫機基」としては、例えば、「副の名 トおよびPL で表される「置換されていてもよい炭化水素 基」の 置機基:などと同様のものなどがあげられ、 好ましくは、例えば、低級アルキル基(例えば、メチ ル、エチル、ローフロビル、エーブロビル、エーブチ ル、n ブチル、wxc フチル、lert ブチル、n ペ ンサル、n ヘキシルなどのC---アルキル基など).

アリール基(例えば、フェニル、2ーピフェニル、3ー ピフェニル、4ーピフェニル、1ーナフキル 2ーナフ チル、1ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナントリルよがは3ーフェナントリルをどのC 。エアリール最をど、何ましてはフェニル基、赤印ミル基は後端でルキル基立との水準には変異である。 ルーフェールをデーストルールをデーストル・カルボニル基(例えば、アセビオニルをどのC。コアルネルーのルボニル基との表示である。

【0023】「環構成へテロ原子として発素原子2個は たは3個のみを含有するうないし8個の単環式含盤素物 素環」の「置通されていてもよいアミノ基 以外の「置 換塞」としての「鬱機されていてもよい純化水素整」お よび 惨凌されていてもよい複楽環基」としては、上記 のほ!およびほ!で表される「置摘されていてもよい異化 水素基 および「遺換されていてもよい検薬減基」など と開業のものなどがあげられる。「環構成へテロ原子と して資素原子2個または3個のみを含有するうないし8 員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてもよいア ミノ基 以外の「置換基」としては、例えば (1)ハロ ゲン原了(例えば、フッ素、塩素、臭業、ヨウ素な ど)、(11) 炭化水紫基、(111) 置換されていてもよいヒ ドロキシ基または(iv) 顕縁されていてもよい複番環果 などがあげられ(裁「炭化水素料」としては、上記程) お上げR?で表わされる。置機されていてもよい場化水 素基」の「炭化水素基」と開機のものなどがあげられ る)、より具体的には、例えば、(i)ハロゲン原子(例 えば、フッ楽、塩楽、奥楽、ヨウ素など)、(計)低級?\* ルキルな(例えば、メチル、エチル、十 プロビル、n プロピル、i プチル、n プチル、ser プチル、t ert ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのCisアルキル 基など)、(iii)低級アルキル基(例えば、メチル、 エチル、1ープロピル、ロープロピル、1ープチル、ロ プチル、sec ブチル、tert プチル、ペンチル、ヘ キシルなどのCi.,アルキル基など)またはCi.,,アリ ール茎(例えば、フェニル、2ービフェニル、3ービフ エニル、4 ビフェニル、1 ナフチル、2 チフチ ル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナント リル、2 フェナントリル、3 フェナントリル、4 フェナントリルまたは9ーフェナントリルなど) で置換 されていてもよいビドロキシ基、(iv)Cs 14アリール基 (何之ば、フェニル、2 ビフェニル、3 ビフェニ ル、イービフェニル、1ーナラチル、2ーナラチル、1 ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナントリル、 2 フェナントリル、3 フェナントリル、4 フェナ ントリルまたほりーフェナントリルなど) (v) うまた は6員の複素環基はたは(vi)ハロゲン原了(例えば、フ ッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、アミノ基、低級アル キル基(例えば、メチル、エチル、ロープロビル、1。 プロビル、i ブチル、n ブチル、soc ブチル、tor

↓ープチル、nーペンチル、nーヘキシルなどのC・□す ルキル基など) または低級アルコキシ基(例えば、メト キシ、エトキシ、ロープロボキン、1ープロボキン、ロ ーフトキシ、iーブトキシ、serーブトキシ、tertーブ トキシなどのじ、。アルコキシ基など)で置機されてい てもよい低級アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネ チル、ジフェニルメチル、1 ナフチルメチル、2 ナ フチルメチル、2、2ージフェニルエチル、1ーフェニ ルプロピル、2ーフェニルプロピル、3ーフェニルプロ ピル、4 フェニルプチル、5 フェニルベンチルなど のCongアラルキル基など、さらに好ましくはベンジル 魅) などが好ましい例としてあげられる。「環構成へテ 口原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5 ないしる員の単環式含障素複素環」の「置物されていて もよいアミノ基」以外の「面換基」としてさらに好まし くは、例えば、(1)ハロダン原子(例えば、フッ嘉、塩 深、度塞、ヨウ素など)、(il)鉱級アルキル基(例え 信、メチル、エチル、ロープロピル、モープロピル、モ ーフチル、nープチル、sexープチル、tertープチル、 nーペンザル、nーヘキシルなどのC.。アルキル基な ど)。(iii) 低級アルキル基(例えば、メチル、エチ ル、n プロピル、i プロピル、i ブチル、n ブ チル、sec ブチル、tert ブチル、n ベンチル、n ーヘキシルなどのC<sub>1.8</sub>アルキル基など)またはC<sub>8-14</sub> アリール蒸 (例2 は、フェニル、2 ーピフェニル、3 ー ピフェニル、4 ピフェニル、1 ナフチル、2 ナフ チル、1ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナン トリル、ネーフェナントリル、キーフェナントリル、オ \* フェナントリルまたは9 フェナントリルなど)で置 摘されていてもよい上ドロキシ基。(iv) C。 ィアリ・ル 禁(例えば、フェニル、2 ビフェニル、5 ビフェニ ル、4ーピフェニル、1ーナフチル、2ーデフチル、1 ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナントリル、 2 フェナントリル、3 フェナントリル、4 フェナ ントリルまたは9-フェナントリルなど)または(v)5 または6畳の複素環基などがあげられ、特に、(1)ハロ ゲン原了(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な ど)、(ii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n プロビル、i プロピル、i ブチル、n ブチ ル、secーブナル、terlーブナル、nーペンチル、nー

ヘキシルなどのC, 。アルキゥ基でど)。(iii)価級アル キル器(例えば、メチル、エチル、ロープロピル、リー プロピル、iーブイル、nープチル、secーブチル、ter tープチル、n-ベンチル、n-ヘキシルなどのCillaで ルキル基金ど) またはじ。一, アリール基(例とば フェ エル、スーピフェニル、3ーピフェニル、4ーピフェニ ル 1 ナフチル、2 ナフチル、1 アントリル、2 ーアントリル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリ ル、ヨーフェナントリル、ユーフェナントリルまたは今 フェナントリルなど)で問題されていてもよいヒドロ オン基またはfiv)Co. アリール基(例えば、フェニ ル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニ ル、1ーナフナル、2ーナフチル、1ーアントリル、2 -アントリル、1ーフェナントリル、2-フェナントリ ル、3 フェナントリル、4 フェナントリルまたは9 ーフェナントリルなど)などが衝突しい。

【0024】また、「環構的ヘテロ原子として窒素原子 2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含 盗素複素環 | の「置換されていてもよいアミノ基 | 以外 の「置機基」が卓環式合登索接索環の登業原子に置摘す る場合には、特にハロゲン原子(例えば、フッ素、塩 素、臭素、ヨウ素など)、アミノ茎、低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、n プロビル i プロビ ル、1ープチル、nープチル、secープチル、tertーブ チル、nーペンチル、nーヘキシルなどのCi、アルキ ル基など) または低級アルコキシ基(例とぼ、メトキ シ。エトギシ、nープロボキシ、iープロボキシ、nー プトキシ、キープトキシ、secープトキシ、tertープト キシなどので、。アルコキシ基など)で置換されていて もよい低級アラルキル基(例えば、ペンジル、フェネキ ル、ジフェニルメチル、1 ナフチルメチル 2 ナフ チルメチル、2、2-ジフェニルエチル、1-フェニル プロビル、3ーフェニルプロビル、3ーフェニルプロビ ル、4 フェニルプチル、5 フェニルペンチルなどの C、、アラルキル基など、さらに炉ましてはベンジル 葉) などが好ましい例としてあげられる。

【0025】上記化合物 []の好ましい何としては、例えば、武

I-R231

【式中、R®、R®およびR®のうち少なくとも一つがそれぞれ同一または異なって式

「式中、EL'およびEL'はそれぞれ間一または異なっ て、(1)水器原子、(2)アミノ基、(3)Φハロゲン原 子、のアミノ基または@Ciicアルコキン基(例えば、 バトキシ、エトキシ、n プロポキシ、1 プロポキ シ、n プトキシ、i プトキシ、sec プトキシ、ter も プトキシなど)で顕微されていてもよいC(こアルキ 心薬(例えば、メチル、エチル、nープロピル、iープ ロビル、エープチル ロープチル、serープチル、Lert フチル、ロ ペンチル、ロ ヘキシルなど) (4) のハロダン原子、のアミノ基。(3001、アルギル基(例) えば、メチル、エチル、カープロピル、モープロピル、 i ブチル n ブチル、sec ブチル、tert ブチ ル、n ペンチル、n ヘキシルなど) または@C。。 アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n フロ ポキシ、1ープロホキシ、nープトキシ、1ープトキ シ、secーブトキシ、bertーブトキシなど) で置摘され ていてもよいCamシクロアルキル共(例えば、シクロ プロピル、シクロプテル、シクロペンチル、シクロヘキ シルなど)、(5) Oハロゲン原子、Oアミノ基、OC 1.6アルキル基 (例えば、メチル、エチル、カープロビ ル、iープロビル、iーブチル、nーブチル、sccーブ チル、tert プチル、n ベンチル、n ヘキシルな ど)またはので、5プルコキシ基(例えば、メトキシ、 エトキシ、ロープロボキシ、エープロボキシ、ロープト キシ、i プトキシ、sec ブキキシ、tert ブトキシ など)で置換されていてもよいじた。アラルキル基(例 えば、ペンジル、フェネチル、ジフェニルメチル。1-ナンチルメチル、2 ナフチルメチル、2.3 ジフェ ニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロ ピル、3 フェニルプロピル、4 フェニルプチル、5 ーフェニルペンチルなど」まだは(6) Oハロデン原 了、②アミノ基、③C,→アルキル基(例えば、メチ ル、エチル、n プロビル、i プロビル、i ブチ

ル、n ブチル、sec ブチル、tert ブチル、n ベ ンチル、ローヘキシルなど)またはΦC1-6アルコキシ 諡(例えば、メトキシ、エトキシ、nープロボキシ、i プロポキシ、n プトキシ、i プトキン、sec ブ トキシ、tert ブトキシなど)で海橋されていてもよい Ci-1:アリール基 (例とば、フェニル、2 ピフェニ ル、3ービフェニル、4ービフェニル、1ーナフチル、 ユーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、1-フェナントリル、2 フェナントリル、3 フェナント リル、4ーフェナントリルはたはり一フェナントリルな ど)を示し(但し、程: および程2'のいずれか…左が7' ミノ隼の場合、他方は水泰原子はたはC,。アルギル基 を示す。)、R1 およびR には互いに結合して隣接する 築紫媒子と共にのハロゲン原子、のアミノ基 OCL。 アルキル基 (例えば、メチル、エチル、ローフロビル、 1-プロビル、1-ブチル、n-ブチル。sec-ブチ ル、tert ブチル、n ペンチル、n・ヘキシルなど) またはOCに、アルコキン基(例えば、メトキン、エト キシ、ロープロボキシ、エープロボキシ、ロープトキ シ、i プトキシ、scc プトキシ、lort プトキシな ど)で覆機されていてもよいうまたはも畳の複素環基を 形成していてもよい。) で設される基を示し、その他が それぞれ同一または異なって、(1) 水源原子、(2) ハロダン原子、(3) 00 (3アルキル基(個えば、メ チル、エチル、ロ プロビル、1 プロビル、1 フチ ル、ローブチル、secーブチル、tertープチル、ローペ ンチル: nーヘキシルなど)または@Co...アリール基 (例えば、フェニル、2 ピフェニル、3 ピフェニ ル、1-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1 アントリル、2 アントリル、1 ラニナントリル、 3ーフェサントリル ネーフェナントリル、4ーフェナ ントリルまたは9 フェナントリルなど) で置機されて いてもよいヒドロキシ基。(4)(2-127リール基(例 [10026]上記化合物[11]中、さらに対ましい無体 例としては、(A)Xが監索原子を示し、R°、R\*わよび (3°がそれぞれ同一または異なって式

[化24]

(式中、我生および日子は前記と同意義を示す)で表される基金含み場合、(4) とが栄養原子を示し、我生 おる基金含み場合、(4) とが栄養原子を示し、我生 おれまび日うのいり気かつつがそれぞれ間一または異なってま

[化25]

(式中、R1'およびR1'は前記と同意義を示す)で表さ れる基を示し、その他が(1)ハロゲン原子、(2) O C .g アルキル基 (例えば、メチル、エチル、n プロ ピルーi プロピル i ブキル n ブチル sec プチル、tert プチル、n ペンチル、n ペキシルな ど) または@Cn. aアリール茎(例えば、フェニル、2 ービフェニル、3ービフェニル、4ーピフェニル、1-ナフチル 2 ナフチル 1 アントリル 2 アント リル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリル、3-フェナントリル、4ーフェナントリルまたは9ーフェナ ントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基は たは(3) Court アリール基(何えば、フェニル、2-ピフスニル、3 ピフェニル、4 ピフェニル、1 ナ プチル、2ーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリ ル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリル、3ーフ エナントリル 4 フェナントリルはたは9 フェナン トリルなど) を示す場合、または(C) Xがメチン基を 示1. 下が(1)式

[化26]

(式中、30 および10 は前記と同意義を示す)で表さ

れる歴、(2)ハロゲン原子、(3)のCロップルキル 翁(例えば、メチル、エチル、ロープロビル イープロ ピル、iーブチル、nーブチル、secーブチル、tertー プチル ローベンチル ローヘキシルなとしまたけのC c. アリール基(例えは、フェニル、2ービフェニル。 3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフナル 2-ナフチル 1 アントリル 2 アントリル 1 フェ サントリル、 ユーフェサントリル、 ラーフェサントリ ル、ユーフェナントリルまたビターフェナントリルな どりで領域されていてもよいヒドロキシ基金とは(4) Co.1、アリール基・例えば、フェニル、2=ビフェニ ル、ヨービフェニル、コービフェニル、1ーナフナル、 2ーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、1-フェナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナント リル、コーフェナントリルまたは9 フェナントリルだ ど)を示し、R\*およびR'のいずれか一方が吹

14:271

(式中、RF および員<sup>2</sup> 接前記と開意義を呈す)で表される基を示し、他分が(1)式 【化28】

(式中、R11 およびR11 は前記と同意義を示す) で表さ れる基。(2)ハロゲン原子。(3) OC 。アルキル 茎(例えば、メチル、エチル、ロープロヒル、ユープロ ヒル リープラル、カープチル sec-ブチル ber!-ブチル、n. ペンチル、n ヘキシルなど) または図O ..., アリール集(例えば、フェニル、2-ピフェニル、 ヨービフェニル、4ービフェニル、1ーナフチル、2-ナフチル、1 アントリル、2 アントリル、1 フェ ナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナントリ ル、4 フェナントリルまたは9 フェナントリルな ど)で置換されていてもよいしドロキシ基または(4) Cr. 1/アリール基(例えば、フェニル、2ーピフェニ ル、3 ピフェニル、4 ピフェニル、1 ナフチル、 2ーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、1-フェナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナンド リル、4 フェナントリルまたはり フェナントリル公 ど)を示す場合などがあげられる。

【0027】上記化合物 「上中、その他の好ましい具体例としては、例えば、式

[化29]

『式中、RF1は(1)ハロゲン原子、(2)のC, デ ルキル基(何えば、メチル、エチル、ロープロピル、1 ープロピル、1ープチル、ロープチル、sovープチル、L ort プチル、n ペンチル、n ヘキシルなど! また は恋い。カラール基(例えば、フェニル、2ービフェ ユル、3ーピフェニル、4ーピフェニル、1ートフチ ル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、 1-フェナントリル。2-フェナントリル、3-フェナ シトリル、4 フェナントリルまかは9 フェナントリ ルなど)で置機されていてもよいヒドロキシ基または (3) Ca ロアリール基(例えば、フェニル、2ービフ スニル、3 ピフェニル、4 ピフェニル、1 サフチ 4、2ーナンチル、1ーアントリル、2ーアントリル、 1 - フェナントリル、2 - フェナントリル、3 - フェナ ントリル、4 フェナントリルまたは9 フェナントリ ルたど)を示し、(10は(1)のハロゲン原子、のアミノ 様、CDC: アルキル様 (例えば、メチル、エチル、n ープロビル、iープロビル、iープチル、nープチル、 soc - ブチル、lerl - ブチル、n - ベンチル、n - ヘキ シルなど) またはΦC; 。アルコキシ基(倒えば、メト キシ、エトキシ、ロープロボキシ、1ープロボキシ、ロ ープトキシ、ドープトキシ、secープトキシ、tert.ーブ トキシなど)で置換されていてもよいC2 16アラルキル ば(倒えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチ ル. 1 ナフチルメチル、2 ナフチルメチル、2、2 ージフェニルエチル、1ーフェニルプロビル、2ーフェ ニルプロピル 3ーフェニルプロピル オーフェニルブ チル、5 フェニルペンチルなど) または(2) 接条環 ( 例えば、ヒリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリグジ シ、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾー ル、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾー ル、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など(好ま

しくねピリジンなど)) で置機されたC<sub>1</sub>。アルキル基 (何えば、メチル、エチル、ロープロピル、ゴープロピ ル、ゴーブチル、ローブチル、secーブチル、tertーブ チル、ローベンチル、ローベキシルなど)を示し。R<sup>+1</sup> 信式

14301

(式中、R11およびR27は前記と国意義を示す)を示す 場合などがあげられる。 化合物 [1] の異体例として は、3、4ビス(フェニルアミノ)・6・(主 ケンメチル ピラゾール-(1-イル・)-1,3,5-37ゾン,4-(3,5-ジメチル ピラゾールーーイル )ー(ーイトオシフェニル) アミノ -2-フェスルビリミジン、シフェスルー6-フェスルアミノ -3- (3-ピコリル) ピリミジン-1 (3II)-オンまたほご右 らの塩などがあげられる。上記化合物 [1] の製造法に ついて以下は述べる。上記化合物「丁」は、塩またはエ ステルを形成していてもよく、自体公知の方法、例え ば、ジャーナル オブ アメリカン うミカル ソサイエテ ィ、73巻、2981頁(1951年)(J. Am. Chea. Soc., 73, 2981 (1951)) 米国特許第4261892 号 (ESP- 4361892) . ジャー・ナル オブ ベスティサイド サイエンス、13巻、13頁(1990年)(J. Red leide Sci., 13, 13 (1990)), 「ザ ケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンド 『ザ ピリ ミジンズ」162~215頁、227~353頁 インターサイエン ス パブリシャーズ 1962年発行 . 特膜平9 227533号 公報等に記載の方法よたほそれらに準じた方法などによ り製造できる。

【902条】また、化合物「11の対象しい例として基 並した化合物 LII、またほその場合ので下記の化合物 【III】も「認の自体条例の方法またほそれらに申した 方法などにより競声できるが、異体的には、以下のスキーム1に示した方法などにより製造できるが、異体的には、以下のスキーム1に示した方法などにより製造することができる。 【化き1】

## スキーム1

$$(R^{1}=R^{4}) \qquad \qquad (R^{2}=R^{4}) \qquad \qquad (Y \mid 1) \qquad \qquad (Y \mid$$

「スエーム1中、したいしい段階能差。他の名記号は 輸記と同窓適を示す)上でないしじで示される「脱離 基」としては、それぞは同一。または異なって、ハロゲン 原で、軟に異常なたは異素が利すられる。また、下記ス キーム2で示される一般式で変きれた化合物(VIII)も 自体公組の方法例えば「ザーケミストリー・オブーヘテ ロサイクリック コンパウンド スキーム2 スキーム2 162~20万度、227~203頁、336~35頁 インクーサイエンスパブリシャーズ 1962年発行、等に記載の方法また ほそれらに準じた方法などにより報慮できるが、具体的 には、以下のスキーム2に示した方法などにより製造す &ことができる。

## [432]

は大山、LかよびY社を大を化販鑑整、他の各型号は前 記と同意義を示すりにで表わざれる酸離塞としては、例 えば、ハロケン線子、特に塩素をた良身素があげられ、 Yであわされる服燃基としては、例えば、(1) ハロゲン 原子(何えば、場帯、異常まだはヨカ素をど)、(2) しないりる第のハロゲン原子で製度されていてもよいで、 コ。アルギルスルホエルオギシ基 (例えば、メタンスル ホエルオギシ、トリフルオロメタンズルホエルオギシを ジー、(3) たいし間からに、デルキルまたはロロゲン 原子で置換されていてもよいC<sub>6・1</sub>。アリールスルボニル オキシ基 (例えば、pートルエンスルボニルオギシ、ベ シゼンズルボニルオギシ、ア リモンスルボニルオギシ、ス ルゴキシ、メシテレンスルボニルオギシをど)など労あ がられる。上述のスキーム中に示す化う物に販金形成し いる場合もない。 認めとしては、例えばで着物に加る・上述のスキーとは、例えたでは「他は「他」では、 の塩と同様のものなどがあげられる。

【0029】化合物(1)、(11)。(11) およ び(V111)は、会知の手段、例え近海媒曲出、液性 突線、短游、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどに よって単葉特製することができる。また、化合物

(1)、(11)、(11)とはなくV111)の原料と含物またはその場は、新速と同様の公知の呼段などによって単連替練することができるが、単能することなくそのまま反応が合物として決め工程の原料として決されてもおい、化合物(1)またはその現ま、印向細胞・製のモトアデノシンへの受解はた対して強力を指統作用を介きることが確認されており、アデノシンへの変化しの結果として生じるアデニル様シクラーゼの限等および配満網膜の展彰しなどを抑制するものである。せなわり、配償細胞があの必須作メディエーターの次出

の個書およびe器をはイクリックアデノシンモノフィス フェート)複雑の「昇を整起し、例えば建物等によって 生じる細胞死を抑制し、海血性疾患を含む解約よび心臓 の保護的などとして使用することができる。上記社合物 し I 」が落を形成し、それを合有してなるアデノシンム 分替統例が医療品として用いられる場合、強としては薬 学上常な可能が必要にある。

【0030】化合物「1」の塩として農体的には、例え 17年機塩差との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、布 機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩をどがあ 行られる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば ナトリウム塩。カリウム塩などのアルカリ金属塩;カル シウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ 十類金属塩; アルミニウム塩 アンモニウム塩などがあ げられる。石機塩基との塩の好調な例としては、例えば トリメテルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコ リン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエ タノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N. N-ジベ ンシルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。無機 設との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素 酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩があげられる。有微 (線との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリ フルサロ酢酸、アマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン 誠。クエン酸、コパク酸、リンゴ酸、メタンスルホン 一酸 ベンゼンスルホン酸 ロートルエンスルホン酸をどと の塩がおげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例と しては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどと の塩炉挙げられ、酸性できブ酸との塩の好適な倒として は、例えばアスパラギン酸、グルクミン酸などとの塩が あげられる。所えば、化合物 | T | 内に酸性官能基を有 する場合にはアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、 カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カル シウム塩、マグネシウム塩、パリウム塩など)などの無 機塩、アンモニウム塩など、また、含電素視素環化合物 内に塩基件官能基を有する場合には塩酸塩、硫酸塩、リ ン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸塩。マ レイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン 酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩 などの有機場があげられる。化合物 | 1 | は、毒性が低 く、安全である。促って、本発明の化合物を含むアデノ シンA3括抗剤はその優れたアデノシンA3括抗作用に 基づき、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスタ 一、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、セツジ、サル、ヒトな ど) に対する虚血性疾患(例えば、脳梗塞、心筋梗塞な ど)を含む脳および心臓の安全な保護網として有用であ り、また、終症もしくはアレルギー性疾患(例えば、皮 構築(アトピー性皮膚炎など)、乾癬、喘息、蕁麻疹 (提供品除控立と)、気管支炎、喀痰、鼻炎(アレルギ 一性鼻炎など)、炎症性腸疾患、リューマチ関節炎な ど) などの安全な手防、治療薬としても有用である。ま

た、本発明の化学物を含むアデノシンA3特技制は、日 体公理の手段に従って製剤化することができ、化合物そ のままあるいは英理学的に許等される担体を、製剤化下 程において適宜、地量混合することにより医薬組成物。 例えば解剤(報在後、フノルムコーティング後を含

(2) 、散削、顆粒削、カアセル朝〈ソフトカブセルを含む〉、流剤、注射剤、本剤、排放剤性がどとして、緑口的またお非証目的(例えば、局所、直腰、静脈接与等〉に安全に接手することができる。

【0031】本発明のアデノシンA3拮抗剤中、化合物 の含有量は、刺全体の0.1~100重量%である。 技与量は 対象変更、確状、投与対象、提与方法をどによっても異 立るが、例えば脳卒中もしくは脳梗塞などの確面性疾患 治療剤として、成人(GAS) 患者に対して経口長与する場 舎、1日当たり、有効成分として約0.1~1000mg、好まし くは約1~500ms、さらに解ましくは約10~300msであ り、1日1~数回に分けて投与することができる。本範明 の特権組の製造に用いられる薬理学的に許察される担体 としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機 担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における転形剤。 滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液根製剤における搾剤、溶解 補助剤 製造化剤 等張化剤、緩鬱剤、無採化剤をどが **あげられる。また必要に応じて、防原剤、抗酸化剤、若** 百剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いるこ とおできる。賦時削としては、例えば乳糖、白糖、D-マ ンニトール、デンフン、コーンスターチ、結晶セルロー ス、軽質無水ケイ酸などがあげられる、滑沢剤として は、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カ ルシウム、タルク、コロイドシリカなどがあげられる。 結合剤としては、例えば結晶ゼルロ・ス、白糖、Dマン ニトール、デキストリン、ヒドロキシブロビルセルロー ス、ヒドロキシブロヒルメチルセルロース、ホリビニル ピロリドン、デンアン、ショ糖、ゼラチン、メチルセル ロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが 名げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボ キシメチル セルロース、カルボキシメチルセルロースカ ルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシ メチルスターチナトリウム、 し-ヒドロキシブロビルセル ロースなどがあげられる。溶剤としては、例えば注射用 水、エタノール、プロゼレングリゴール、マクロゴー ル、サマ油、トウモロコシ油などがあげられる。

【日032】響射補助剤としては、例えばホリエチレンクリコール、フロビレングリコール、Dマントートル、 を製売額が25%、エタノール、トリスアミノメタン、 にレスデロール、トリエタノーカアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シンがありがあれる。 一般と解え とては、例えばステアリカトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルマンプロビオン版、レシチン、塩化ペンザルコニウム、塩化ペンゼトニウム、モノステアリン酸タリルでは、サルコニウム、塩化ペンゼルコンクム、電インステアリン酸タリンなどの発価活性別:例えば、モノステアリン酸タリンなどの発価活性別:例えば、 ボリビニのアルコール、ボリビニルビロリドン、カルボキシミギルセルロース、上にロキシメチルセルロース、上にロキシメチルセルロース、とドロキシメチルセルロースなどの進水性高分子などがもがられる。等限作剤としては、例えはブドウ糖、レーソルビトール、塩化ツトリウム、ブリセリン、トマンニトールなどがあげられる。接触剤としては、例えばフルルロールなどがあげられる。防腐剤としては、例えばアルロールなどがあげられる。防腐剤としては、例えばアシオンを基準を変更がある。大きなどの接続液などがあげられる。無痛に剤としては、例えばアシールロールなどがあげられる。防腐剤としては、例えばアシールで、フジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ維度が対象がとがあがられる。抗酸化剤としては、何後は「ずぬ物」プロリン様などがあげられる。抗酸化剤としては、何後は「ずぬ物」アスロレン様などがあげられる。抗酸化剤としては、何後は「ずぬ物」アスロレン様などがあげられる。

#### 100331

【発明の実施の影響】木発明は、さらに以下の非名例、 実施際および歌歌例によって許しく歌明されるが、これ みの何は単なる実施であって、本発明を限定するもので はなく、また本発明の施囲を満起しない範囲で変化させ であまい、以下に記載があば特部しない駆り重量バーセ ントを影味する。その他の本文中で用いられている略号 は言語の影響を示す。

s : シングレット(stiglet)

d : グブレット(doublet)

t : トリプレット(triplet)

u: クァルテット (quartet.)

at: マルチプレット (multiplet)

br : Tr-F (broad)

J: カップリング定数 (coupling constant)

IIz : ヘルツ (Hertz)

DMS(I-d。 : 重ジメチルスルホキシド

『H-MR : プロトン核磁気共鳴

cDNA : コンプレメンタリーデオキシリボ核酸

DNA : デオキシリボ核酸 EDTA : エチレンジアミン四酢酸

PBS : りン酸緩衝液 BSA : ウシ血液アルブミン

PMSF : フッ化フェニルメチルスルホニル

TIRSS : ハンクス溶液

T-AB-MECA : N<sup>8</sup> - (4-アミノー3-ヨードベンジ ル・) - 5' - (メチルカルボキサミド) アデノシン

NECA : 5' (エチルカルボキサミド)アデノ

20

#### [0034]

【出編例】以下の参考例1かいし53の化合物は、自体 公知の方法、例えば、ジャーナルオブ アメリカン ケミ カル ソサイエティ、73巻、2981 寛(1951 半)(J. Am. Clem. Soc. 73, 2981 (1951) - 米国特 計第4261892 号 (US+4261892)、ジャーナル オ ブ ベスティサイド サイエンス、13巻、13頁(19 9.0年) に Posticia Sci. 13, 13 (1999) 、「サ するストリー オブ ヘテロサイクリック コンペウ ンド 「ザ ピリミジンズ」(おとって) 22で-263章 インターサイエンス パブリシャーズ 19:2年発行」 特開学の227939万公覧等に記載の方法またはそれらに筆 とかお皮を足より合成された。

[0035] 物表例1

2-クロロー4ーエチルアミノー6ーフェエルアミノー 1、3 ラートリアジン

拠点:210 211°C

## 粉香图2

2-クロロー4-イソプロゼルアミノー6-フェニルア ミノー1、3、5ートリアジン

融点:115-117で

参考例3

2-クロロー4ーシクロプロピルアミノー6ーフェニル アミノー1,3、5ートリアジン

酸点:190 191℃

## 参考例4

2-(tert-ブチルアミノ)-4-2ロロ・6-フェニルアミノ 1.3,5-トリアジン

拠点:144 145℃

#### 物类例与

2-クロロー4ーシクロへキシルアミノー6ーフェニル

アミノー1,3.5ートリアジン 融点:201 202℃

## 参考例6

2、4ービス(フェニルアミノ)-6ークロロー1.

3. 5 トリアジン

## 融点:201 202℃

## 【10036】参考例7

2ークロロー4ー(4ーメトキシフェニル)アミノー6

ーフェニルアミノーナ、3、ミートリアジン

融点:168 172℃

## 参考例8

2. 4ービス((4ーメトキシフェニル)アミノ)-6 クロロ 1,3,5 トリアジン

融点:205-208℃

M.M. 200-2066

## 参考图9

2ーペンジルアミノー・1ークロロー6ーフェニルアミノ

-1.3,5-トリアジン

酸点:178 180°C

総書例10

2-クロロー4ージエザルアミノー6ーフェニルアミノ 1.3.5 トリアジン

離れ、97-160で

#### 海港侧11

3ークロロー4ーフェニルアミノーちービペザジノー

1、3、5 hリアジン

融点:137 139℃

2. 4-ビス (フェニルアミノ) -6-(1-(ミグゾ

彰考例29

零零例12

-1 3 5-FUTEV

br st

\*H-NMI (DMSO-d<sub>1</sub>) & : 4.55 (2H. d. J=6.2Hz), 6.87-

7.01 (2H, m), 7.14-7.31 (5H, m), 7.31-7.44 (4H,

a), 7,58-7,89 (5H, m), 9,05 (1H, br s), 9,09 (1H,

2-20ロー4-モルホリノー6-ファニルアミノー

1. 3. 5ートリアジン リルテー1、3、5ートリアジン 継点:197-200℃ 拠点:268-271で 您清你13 総者例24 ユーヒドラジノーオーメチルアミノーも一フェニルアミ 2. 4-ビス (フェニルアミノ) -6- (1-ビラゾリ J 1. 3. 5 トリアジン #1 1.3.5 トリアジン 融点:163-166℃ 融点: 185-187℃ 参考例14 参考例3号 2 ヒドラシノ 4 イソプロピルアミノ 6 フェニ 2 (3,5 ジメチルピラゾール 1 イル) 4 ルアミノー1、3、5ートリアジン メチルアミノーローフェニルアミノー1、3、ワートリ 組点:83-85℃ 925 【0037】参考图15 融点:187-190℃ 2- (bert-ブチルアミノ) -4-ヒドラジノー6 【0039】 お着例25 フェニルアミノ 1.3.5 トリアジン 2 (3,5 ジメチルビラゾール 1 (ル) 4 機点: 94-97℃ エチルアミノー6ーフェニルアミノー1、3、5ートリ 零者與16 3 シクロペキシルアミノ 4 ヒドラジノ 6 フェ 融机:149 152℃ エルアミノー1、3、5ートリアジン 海老例37 瀬古:15ユー158℃ 2-5クロプロヒルアミノー4-(3.5ーンメナルビ 您将例17 ラゾール・1 イル) 6・フェニルアミノ 1 3. ラートリアジン 2. 4 ピス (フェニルアミノ) 6 ヒドラジノ 1.3.5 トリアジン **報点:186 189℃** 融点:189-193℃ 恋者例28 零基例18 2-13. 5-ジメチルピラブールー1-イルエーコー 2 ペンジルアミノ 4 ヒドラジノ 6 フェニルア イソプロビルアミノ 6 フェニルアミノ 1.3,5 ミノー1、3、5ートリアジン ートリアジン 瀬市: 196-199で 動声:128-130で 物将例19 物光图29 2 (tert プチルアミノ) 4 (3,5 ジメチル 1 じる(フェニルアミノ) 6 メチルアミノ 1,3,5 トリアジン ピラゾール 1. イル) 6 フェニルアミノ 1. 融点: 171-173℃ 3、5ートリアジン [0038] 参表例20 副青:198-200℃ 2.4 ビス(フェニルアミノ) 6 エチルアミノ 常考图 3 C 1、3、5ートリアジン 2-レクロヘキシルアミノー4-(3.5-ジメチルビ LH-SMR (DMSO-dg) 8 : 1.15 (3H, L, J=7.2Hz), 3.36 ラゾールー1ーイル)ー6ーフェニルアミノー1、3、 (2Hz q, J=7.2Hz), 6,88-7:08 (3H, m), 7.18-7:30 (4 5 トリアジン H. m), 7,74-7,86 (4H, m), 8,95 (1H, br s), 9,07 (1 融点:224-226℃ 11, br s) 【00/10】参考例31 参考例21 1ービス (フェニルできノ) ー6ー(3,5ージメ 2. 4ービス (フェニルアミノ) ー6ーシクロヘキシル チルビラゾールー1ーイル1-1、3、5ートリアジン アミノ 1,3,5 トリアジン 商点: 238 240°C 融点:198-201℃ 総界例32 金光例 2.7 2-13. 5-2X44E3V-4-1-14)-4-2 ベンジェアミノ 4.6 ビス(フェニルアミノ) (4 メトキシフェニル) アミノ 6 フェニルアミノ

-1:3:5-トリアジン

2. 4 ビス((4 メドキシフェニル) アミノ) 6

(3.5 ジメチルセラゾール 1 イルト 1.

酬尚:114 116℃

**数基例33** 

3. ラートリアジン **彰老何**4.4 Mat 194-1970 4-シクロヘキシルアミノー2-フェニルー6-(フェ 學者所 3.1 エルアミノトピリミジン 2-ペンジルアミノー4ー(3、キージスチルビラゾー 融点:139-146C ルー1ーイル) - 6-- 2ェニルアミノ-1、3、5-ト 参考例45 2-フェニルー4、 6-ビス (フェニルデミノ) ピリ 動力: 154 156℃ 25% 卷岩例35 融点:190-191℃ 【0041】2ージエチルアミノー4ー(3、5ーンメ 彩老倒母石 チルヒラゾール 1 イル) 6 フェニルアミノ 4 ペンジルアミノ 2 フェニル 6 (フェニルア 1. 3. 5ートリアジン ミノ) ピリミジン 離点: 144-146℃ 機址:130-121℃ 参考例36 [0043] 容寿例47 3-13、5-ジメチルビラゾールー1-イル)ーゴー 4-13.5-ジメチルビラゾールートーイルトーユー モルホリノ 6 フェニルアミノ 1.3.5 トリア フェニル ら (フェニルアミノ) ビリミジン జ点:177-180C 勤占: 222-224℃ **お老例**48 4 (3.5 ジメチルピラゾール 1 イル) 6 参考例37 3、オービス (フェエルアミノ) ー6ー (1ーインドリ (4-メトキシフェニル)アミノー2-フェニルビリミ ル) -1, 3, 5 -1-リアゾン 融書:163 166で 融点: 159 160℃ **验者倒38** 物素例49 4 ビス(フェニルアミノ) 6 (2 インダゾ 4.6 トリス (フェニルアミノ) ピリミジン リル)-1,3,5-トリアジン 融点:206-208で 融占: 196-199℃ **海老例50** 4 ヒドラジノ 2 フェニル 6 (フェニルオキ 松着侧39 2-ヒドラジノー4、6-ジラェニルー1、3、5-ト シ) ビリミジン 2塩酸塩 47312 瀬市: 170-174で 物光图51 触点: 188 189℃ 2 フェニル 4 フェエルアミノ 6 (フェニル財 【0042】粉表倒40 4 クロロ 2 フェニル 6 (フェニルアミノ)ビ キシ) ビリミジン リミジン 磁点:107-108℃ 到点: 137-138℃ 岩岩侧52 物青图41 4 シクロヘキシルアミノ・2 フェニル 6 (フェ 1-クロロー6-(3、5-ジメチルピラゾールー1-ニルオキシ) ピリミジン堪般属 イル) -2-フェニルビリミジン 融点:138-142°C 陳点: 147 148℃ 福基例53 参考例42 2-フェスルー6-フェスルアミノー3-(3-ビロリ 4 ビス(ペンジルアミノ) 6 クロロビリミジ ル) ピリミジン -1(311) オン 融点:168-170℃ 融点: 133-134℃ 得られた物表側1~53の化合物の化学標識式を以下に 容器例13 水寸, コーシクロヘキシルアミノー6ーヒドラジノー2ーフェ E00443 エルピリミジン [493] 組点:128 129℃

[0048]

[化36]

[0046] [(837)

## 参考例53

	类	M	194	1					
1	1	)	32	2	408	de.	256	12	1

- 4	-	4	1		Ec.	. 16		11.16
(	2	)	7	7	ŀ		2	

# (6) カルボキシメチルセルロ・スカルシウム

# 計

#### 上記(1)~(6)を混合し、線剤機により打撃し、絆 剤を得た、

## 実施例2

(	1.	)	参考例化合物21	
1	2	)	微粉末セルロース	ζ

# (4) スデアリン酸マグネシウム

# 上記(1)~(4)を混合し、ゼラチンカブセルに充填

## 実験例3 (1) 参考例化合物21

# (2)トウモロコシ油

上記(1)および(2)を混合し、ソフトカアセルに充 地し、ソフトカプセル細を得た。

## 100481 実験例

以下に記載の遺伝子操作法は、成署(マニアティス(Ma niotis) ら、モレキュラー・クローニング、コールドス フリング バーバー ラボラトリー (ColdSprinsBarbor-L aboratory) 1989年) に記載されている方法もしくは 就感の話付フロトコールに記載されている方法に従っ

#### 50 161 (5) 3.4 18.92

10.6 mx

.5 0. 4 mg

#### 20 mg 120 вα

## 50 m g

30 m sc 37 mg 3 m g

#### 120 m g し、カプセル剤を得た。

#### 50 18 8 100 mx 71 150 в×

## ヒトアデアシンハ3レモデターのクローニング

ヒト暗cDNAから自体公知のPCR法でアデノシンム 3レセプター遺伝子のクローニングを行った logの脳 cDNA(東洋前、QUICK-Clone cDNA)を鋳型とし、サル バトーレ (Salvatore) らが報告(プロシーディングス オブ ザ ナショナルアカデミー オブ サイエンシーズ オフ ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ、90

後, 1036万百 (1993年) (Proc., Natl., Arad., Sci., 11.5.A , 90, 19965 (1998) ) ) しているアデノシンA 3 レセプター遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマー tob 5'-CGCCTCTAGACAAGATGCC CAACAACAGCACTGC-3' & 5'-CGG GGTCGACACTACTCAGAATTCTTCT CAATGC 3'を各50pmolずつ添加し、TaKaBa LA PCR KIL Ver. 2(宝酒池)を使用して、PCR反応をDN Aサーマルサイクラー4BD(バーキンエルマー)にて行 った(反応条件:95℃で1分間,66℃で1分間,75℃で2 分間を35サイクル)。そのPCR産物をアガロースゲル 電気法動し、1、0 k bのD N A 断片を同収した後 5c leinal TA Clonings Kit (フナコシ)を用いて、アデノ シンA3レセプター遺伝子をクローニングした。次に 得られたプラスミドを制限酵素又もal(字清治)で指 北した後 T4 DNAボリメラーゼ (金酒造) 処理に より末端平滑化し、さらに、Sall(室暦造)で消化 することでアデノシンASレセプター遺伝子の膨片を得

【ロO49】ヒトアデノシンA3レセプター発現用プラスミドの作機

福期平5 076385号公報に記載のマウスミエロー マFIB1 H01/×63(IFO緊託番号: 502 57; FFRMBP審託番号: 3141) より得られた ヒTBI411に由来するSBaプロモーターをBul 1.1 (実満造)で消化して平滑化した後 EcoRT (宝酒造)で消化したpC (ベクダー (プロメガ)に D NA Ligation kit(室酒造)で連結して、pCI-SRa を作製した。次に、このpCI SRaをClaI(電 酒造)で消化後、T斗 DNAポリメラ・ゼ(宝酒造) 処理により未端平滑化した。その一方で、pGFP C 1 (東洋物)をBsu361 (第一化学系品)で消化し た物 T4 DNAボリメラーゼ (や洒流) 処理により 北端平滑化した1、63kbのDNA断片を得、両者を DNA Ligation kit (空酒造)で連結し、大鵬第JM10 9のコンピテントセル (宝酒造)を形質転換することで フラスミドpMSRa nooを得た。次に、pMSR α ncoをEcoR1 (室酒漬)で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ(宝酒造)処理により未満平滑 化し、さらに、Sall(電流造)で消化して得られた う、4 k b の D N A 貼片と前述のアデノシンA 3 レセブ ター遺伝子の断片を混合し、DNA Ligation kit (宝酒 造)で連結して、大腸菌JM.109のコンヒテントセル (学精造)を形質転機することでプラスミドゥA3SR 食を得た。

ヒトアデノシン A 3レセプター充規用プラスミドのCH ○(dhfr ) 細胞への導入と発現

10% ウシ脂児血清(ライフテックオリエンタル)を含むハ ムF 1 2 増地(日本製薬)でティッシュカルチャーフラ スエビ9m1(ベクトンディキンソン)で生育させたビエ O (dhfr-)組織を0.5x-1トリアシン-0.2x-1 ED \*\*\*(ライフテックオリエンクル) で訓がした後、嫡胞を PBS(ライフテックオリエンタル)で洗浄して運心 (1000cps, 5分)し PBSで粧潤した。次に、シーンバ ルサー (バイオラッド計)を用いて、下部の条件に従っ て、DNAを細胞に購入した、即ち、0.4cmギャップの キュペットに8×10\*網勘と10us のヒトアデノシン A3レセプター発現用プラスミドロA3SRのを加え、 電圧0.25 k V、キャパンタンス960 ルド下でエレ クトロボレーションした。その保、細胞を10% ウシ胎児 血清を含むハムF12増地に移し、24時間培養し、再び **銅版を剝がして遠心し、次に、ジェネティシン(ライフ** テックオリエンタル)を500 mg/mlになるように加えた 10% ウシ輪児血清を含むハムF | 2 婚地で標準し、10 「細胞「紅となるように希釈して%ウェルブレート (べ. タトンディキンソン) に縮減して、ジェネティシン耐性 株を得た。次に、得られたジェネティシン耐性株を24ウ エルプレート(ベクトンディキンソン)で培養した後、 耐性性の中からアデノシンA3レセプター発現細胞を選 択した。即ち、50m/の)---1-AD-MECA (アマー シャム)をリガンドとして添加したアッセイバッフェー 1 (0.1% BSA、0.25mB PMSF、1 れの ml ペプスタチンと 20 mg/ 副 ロイペプチンを含有した(IESS (和光網藤) )中 で1時間反応を行い、アッセイバッファー1で洗浄体、 アカウンターで放射活性を測定することで、リガンドが 特置的に結合した知能、ASAR/CHO株を選択し

【0050】アデノシンA うレセプター発現網胞の網胞 瞬間分の副製

このようにして得られから、3 A R.J. C II O 株を10分と 部段血溶を含め、A F I 2 均地で2 II 間冷寒した後、0.0 24 ED IA 合わりと5で制がし、途か分離で報度を回収 し、アッセイバッファー 「「 ( 30 m) トリスー塩酸 ( 16 T. 5) — Land ED IA 10 ml ML PC アントリスー塩酸 ( 16 T. 1 Lang / ml ペアスクチン、20 Lag / ml 口 イベンツ・ ン) 紅露潜し、ボリトロンボモジャイザー ( モデルトT 3 O 0 O 、 K I N E M A T I C A 一名り、14 て2009

## 【0051】窒姜例化合物の評価

96ウェルマイクロフレートに100A8/同じの機両分と各議 度の参考例化合物を含んだアッセイバッファー1 1 にリ ガンドである [\*11] NECA (アマーシャム) を10s Mにたるように添加し、容温で1時間反応した。次に、 セルハーベスター (バッカード)を使用して反応液をデ 過することで脳両分をユニフィルターGF/C(パッカー ド) に移し、冷却した50mM Tris バッファー (p87.5) で3国流浄した、フィルターを乾燥後、マイクロシンチ OUS ~ カード)をフィルターに加え、トップカウンター 「ハッカード」で放射活性を計測し、「\*III NEC: Aの脈両分への結合量を50%にまで減少させるのに必要 な化冷物の濃度(ICea)をPRISM2, 01(グラ フバッド ソフトウェア) にて算出した。

【0052】アデノシンA3受容体拮抗作用における化 高物のICに確を「表1]に示す。

## [表1]

參考	例化合物器号	I C <sub>s0</sub> (n M	
	6	15.0	
	17	73.5	
	21	10.1	
	31	0.7	
	47	285. 9	
	51.	21.0	
. 7		79 1	

この結果より、本発明の化合物 | [ | は、優れたアデノ

CGCCPCTAGA CANGATGCCC AACAACAGCA CTGC 34 配列維号 (SED ID NO) : 2

解例の長さ (SEUHENCE LENGTH): 34

配列の型 (SEUUENCE TYPE) : nucleic acid 簡の数 (STRANDEDNESS) ; single 配列:

EGGGGTCGAC ACTACTCAGA ATTCTTCTCA ATGC

[0054] 【発明の効果】本発明の化合物「1]は、アデノシンA 3 受容体に対して強力を持指作用などを有し、例えば、

シンAB受容体拮抗作用を有することがわかる。 [0053]

[配列表]

配列基号 (SEO ID NO): 1 配列の長さ (SEULENCE LEXSTII): 34

配列の壁 (SEGNENCE TYPE) ; modelo acid

鐘の数 (STRANDEDVESS) : single トポロジー(TOPOLOGY): linear

配列の種類 (MOLECULE TYPE) ; other puctede acid (s vethetic DNA)

トポロジー(TUPOLOGY): linear

配列の種類 (MDFCUF TYPE) : ofter nucleic acid (s vnlhetic DNA)

**喀血性疾巣に対する顕および心臓の保護剤などとして**有 用である。

フロントページの続き			
(51) Int. C1.6	識別記号	FI	
A 6 1 K 31/00	629	A 6 1 N 31/00 6 2 9	
31/505		31/505	
31/53		31/53	
// CO7D 251/18		C 0 7 D 251/18 Z	
251/50		251/50 D	
251/70		25L/70 F	
493/04	209	403/04 2 0 9	
	231	231	
	233	233	